

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 952**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 229/58</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/36</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/472</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/402</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5375</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/196</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4406</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/245</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4418</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/343</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/351</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/47</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2006 E 06715640 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1860098**

54 Título: **Nuevo derivado del ácido antranílico o una sal del mismo**

30 Prioridad:

**16.03.2005 JP 2005074425**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.02.2013**

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-5, 3-CHOME, NISHISHINJUKU, SHINJUKU-KU  
TOKYO 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**YOKOTANI, JUNICHI;  
TANIGUCHI, YOICHI;  
HARA, EIJI;  
AKITSU, HITOSHI;  
TANAKA, HIDEHIKO y  
ANZAI, SHUZO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 395 952 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

## Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado del ácido antranílico o una sal del mismo, que tiene actividad inhibidora sobre la producción de la metaloproteasa 13 de matriz (MMP-13).

## Antecedentes de la técnica

10 Las metaloproteasas de matriz son una familia que consiste en proteasas dependientes de cinc cuyos sustratos son componentes de la matriz extracelular, y se activan por la retirada de un propéptido tras su secreción. Se han identificado más de 20 miembros de la familia de metaloproteasas de matriz en el ser humano, y se han clasificado, de acuerdo con la estructura de los dominios y la especificidad de sustrato, en colagenasa (MMP-1, 8, 13), gelatinasa (MMP-2, 9), estromelina (MMP-3, 10), matrilisina (MMP-7, 26) y MMP tipo membrana (MMP- 14, 15, 16, 17, 24, 25). Se observa una sobreexpresión de estas metaloproteasas de matriz en varias células tumorales, y se considera que están involucradas en la proliferación y la metástasis de las mismas. Hasta ahora se han desarrollado agentes antitumorales que inhiben la metaloproteasa de matriz (Documento 1 distinto de patente).

15 Se han desarrollado inhibidores de las metaloproteasas de matriz como agentes terapéuticos para la artritis reumatoide y la osteoartritis. El cartílago articular está formado por una red de colágeno tipo II de cartílago en la que se encuentran retenidos proteoglicanos del cartílago tales como el agregano y el ácido hialurónico. La metaloproteasa de matriz participa en el mantenimiento de la matriz extracelular. Cuando no hay un equilibrio entre la metaloproteasa de matriz y el TIMP (inhibidor tisular de metaloproteinasas), un inhibidor endógeno de la misma, que da como resultado un exceso de metaloproteasa de matriz, la destrucción de los cartílagos y huesos puede progresar. Particularmente cuando las fibras de colágeno están dañadas, las articulaciones sufren una destrucción progresiva como se observa en la artritis reumatoide y en la osteoartritis. En consecuencia, se puede esperar la supresión a largo plazo del progreso de destrucción de las articulaciones en la artritis reumatoide y la osteoartritis por inhibición del exceso de la metaloproteasa de matriz. (Documento 2 distinto de patente).

20 En la osteoartritis, también aumenta la producción de interleucina-1 (IL-1) y del factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  y la matriz extracelular se degrada. La producción de metaloproteasa de matriz aumenta aún más por los productos de degradación del colágeno tipo II y la fibronectina, lo que conduce al progreso de la degradación de la matriz en las articulaciones. Cuando este daño de la matriz alcanza un cierto umbral, las características de las células patológicas del cartílago cambian, y la destrucción de la articulación continúa progresando. La MMP-13 es la que juega un papel dominante en esta escisión del colágeno tipo II (Documento 3 distinto de patente).

35 Documento 1 distinto de patente; Current Oncology Reports, Vol. 6, páginas 96-102, 2004  
Documento 2 distinto de patente; Annals of the Rheumatic Diseases, Vol. 60, páginas 62-67, 2001  
Documento 3 distinto de patente; Biochemical Society Symposia, Vol. 70, páginas 115-123, 2003

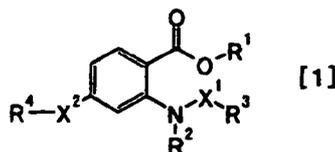
40 En el documento de Levin et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 235-238 se describe el descubrimiento de inhibidores de la MMP basados en el ácido antranílico que son ácidos hidroxámicos antranílicos sulfonados. En Aventis Res. & Tech., vol. 15, nº 2, páginas 237-241 se describen derivados de pirimidin-4,6-dicarboxamidas como inhibidores de la MMP-13. El documento WO 02/064080 describe varios heterociclos bicíclicos sustituidos como inhibidores de las MMP.

## Divulgación de la invención

45 Los fármacos que inhiben la producción de metaloproteasas de matriz, particularmente de la MMP-13, tienen mucha demanda.

50 En estas circunstancias, los presentes inventores han realizados extensos estudios y, en consecuencia, han descubierto que un derivado de ácido antranílico representado por la fórmula general [1]

[Fórmula I]



55 en la que R<sup>1</sup> se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo; R<sup>2</sup> se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo protector imino; R<sup>3</sup> se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico que está sustituido con un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; o un grupo fenilo, cicloalquilo o bicíclico heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (1); R<sup>4</sup> se refiere a un grupo fenilo, tienilo, cicloalquilo, cicloalqueno o bicíclico o heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (2) y (3); o un grupo piridilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (2) y (4); X<sup>1</sup> se refiere a un grupo

60

alquileo o alqueniilo sustituido o sin sustituir o un enlace;  $X^2$  se refiere a un grupo carbonilo o la fórmula general  $-X^3-X^4-$ ,  $-X^4-X^3-$ ,  $-O-X^4-$  o  $-X^4-C(O)NH-$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $R^4$ )

en la que  $X^3$  se refiere a un átomo de azufre, un grupo imino que puede estar protegido, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un enlace;  $X^4$  se refiere a un grupo alquileo o alqueniilo sustituido o sin sustituir o un enlace.

[un grupo de sustituyentes (1)]

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alqueniilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo amino cíclico que puede estar sustituido, un grupo aralquilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

[un grupo de sustituyentes (2)]

un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo o heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino cíclico, un grupo alquilamino inferior, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi y un grupo arilo

[un grupo de sustituyentes (3)]

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo amino que puede estar protegido o un grupo hidroxilo que puede estar protegido

[un grupo de sustituyentes (4)]

un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo amino que puede estar protegido o un grupo hidroxilo que puede estar protegido,

o una sal de los mismos tiene la actividad inhibidora de la producción de MMP-13 y así se completó la presente invención.

El nuevo derivado de ácido antranílico o una sal del mismo de la presente invención tiene el efecto inhibidor de la producción de MMP-13 y, por lo tanto, es útil como, por ejemplo, un agente terapéutico para la artritis reumatoide, la osteoartritis, el cáncer y las demás enfermedades en las que está implicada la MMP-13.

### Mejor modo de realizar la invención

A continuación en el presente documento, se describen en detalle compuestos de la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa en particular, un átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-12}$  lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y octilo; un grupo alquilo inferior se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo; un grupo alqueniilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alqueniilo lineal o ramificado  $C_{2-12}$ , tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo; un grupo alquinilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquinilo  $C_{2-12}$  lineal o ramificado, tal como etinilo, 2-propinilo y 2-butinilo; un grupo cicloalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; un grupo cicloalqueniilo se refiere a, por ejemplo, un grupo cicloalqueniilo  $C_{3-8}$ , tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo;

un grupo alquileo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno, butileno y hexileno; un grupo alqueniilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alqueniilo  $C_{2-6}$  lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, 1-butenileno y 2-butenileno; un grupo arilo se refiere a, por ejemplo, un grupo, tal como fenilo y naftilo; un grupo aralquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo ar-alquilo  $C_{1-6}$ , tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y naftilmetilo; un grupo alcoxi se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi; un grupo alcoxialquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metoximetilo y 1-etoxietilo; un grupo aralquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo ar-alquilo  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , tal como benciloximetilo y fenetiloximetilo;

un grupo acilo se refiere a, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo alcanoilo  $C_{2-12}$  lineal o ramificado, tal como acetilo, propionilo e isovalerilo, un grupo ar-alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , tal como bencilcarbonilo, un grupo carbonilo hidrocarburo cíclico, tal como benzoilo y naftoilo, un grupo carbonilo heterocíclico, tal como nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo y furoilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoilo, un grupo ftaloilo y un grupo  $\alpha$ -aminoalcanoilo lineal o ramificado obtenido a partir de un aminoácido (Ejemplos del aminoácido incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptofano, prolina e hidroxiprolina), en el que el N-terminal puede estar opcionalmente protegido;

un grupo alquiloxicarbonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y terc-pentiloxicarbonilo; un grupo aralquiloxicarbonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo aralquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, tal como un grupo benciloicarbonilo y fenetiloicarbonilo; un grupo ariloicarbonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como feniloicarbonilo;

un grupo aciloxi se refiere a, por ejemplo, un grupo alcanoiloxi C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, tal como acetiloxi y propioniloxi y un grupo aroiloxi, tal como benzoiloxi; un grupo acilalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metoxibenzoilmetilo y 1-benzoiletilo; un grupo aciloxialquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo;

un grupo ariltio se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como feniltio; un grupo alcanosulfonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alcanosulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo y propanosulfonilo; un grupo arilsulfonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo y naftalenosulfonilo; un grupo alquiltioalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metiltiometilo, etiltiometilo y propiltiometilo; un grupo ariltioalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como fenilsulfenilmetilo y 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo; un grupo alcanosulfoniloxi se refiere a, por ejemplo, un grupo alcanosulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, tal como metanosulfoniloxi y etanosulfoniloxi; un grupo arilsulfoniloxi se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como bencenosulfoniloxi y toluenosulfoniloxi; un grupo arilsulfonilalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como p-toluenosulfoniletilo; y un grupo alcanosulfonamida se refiere a, por ejemplo, un grupo alcanosulfonamida C<sub>1-6</sub>, tal como metanosulfonamida y etanosulfonamida;

un grupo monocíclico heterocíclico se refiere a, por ejemplo, un grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno que contiene uno o más átomos de nitrógeno como un heteroátomo en un único miembro del anillo, tal como un grupo pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, tetrahidropiridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo y pirazolidinilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene oxígeno que contiene uno o más átomos de oxígeno como un heteroátomo en un único miembro del anillo, tal como un grupo furilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene azufre que contiene uno o más átomos de azufre como un heteroátomo en un único miembro del anillo, tal como un grupo tienilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno que contiene átomos de nitrógeno y oxígeno como heteroátomos en un único miembro del anillo, tal como un grupo oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y morfolinilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre que contiene átomos de nitrógeno y azufre como heteroátomos en un único miembro del anillo, tal como un grupo tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo y tiomorfolinilo; y un grupo monocíclico heterocíclico que contiene oxígeno y azufre que contiene átomos de oxígeno y azufre como heteroátomos en un único miembro del anillo, tal como un grupo tiofanilo;

un grupo bicíclico heterocíclico se refiere a, por ejemplo, un grupo bicíclico heterocíclico que contiene nitrógeno representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de nitrógeno como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo indolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, quinuclidinilo y 2,3-dihidrobenzopirrolilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene oxígeno representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de oxígeno como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, isocromanilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzo-1,4-dioxanilo y 2,3-dihidrobenzofuranilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene azufre representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de azufre como el heteroátomo de dicho anillo, tal como el grupo benzotienilo y 2,3-dihidrobenzotienilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de nitrógeno y oxígeno como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzomorfolinilo y benzomorfolonilo; y un grupo bicíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de nitrógeno y azufre como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzotiazolilo;

un grupo heterocíclico que contiene oxígeno se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como 2-tetrahidropiranilo y 2-tetrahidrofuranilo; un grupo heterocíclico que contiene azufre se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como tetrahidrotiopiranilo; un grupo oxicarbonilo heterocíclico se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como 2-furfuriloicarbonilo y 8-quinoliloicarbonilo; un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como falimidometilo y succinimidometilo;

un grupo heterocíclico se refiere a, por ejemplo, un grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno que contiene uno o más átomos de nitrógeno como un heteroátomo en un único miembro del anillo, tal como un grupo pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, tetrahidropiridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo y pirazolidinilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene oxígeno que contiene uno o más átomos de oxígeno como un heteroátomo en un único miembro del anillo, tal como un grupo furilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene azufre que contiene uno o más átomos de azufre como un

heteroátomo en un único miembro del anillo, tal como un grupo tienilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno que contiene átomos de nitrógeno y oxígeno como heteroátomos en un único miembro del anillo, tal como un grupo oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y morfolinilo; un grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre que contiene átomos de nitrógeno y azufre como heteroátomos en un único miembro del anillo, tal como un grupo tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo y tiomorfolinilo; y un grupo monocíclico heterocíclico que contiene oxígeno y azufre que contiene átomos de oxígeno y azufre como heteroátomos en un único miembro del anillo, tal como un grupo tiofanilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene nitrógeno representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de nitrógeno como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo indolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, purinilo, quinuclidinilo y 2,3-dihydrobenzopirrolilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene oxígeno representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de oxígeno como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzo-1,4-dioxanilo y 2,3-dihydrobenzofuranilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene azufre representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de azufre como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzotienilo y 2,3-dihydrobenzotienilo; un grupo bicíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de nitrógeno y oxígeno como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzomorfolinilo y benzomorfolonilo; y un grupo bicíclico heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre representado por un anillo condensado o puenteado que contiene únicamente uno o más átomos de nitrógeno y azufre como el heteroátomo de dicho anillo, tal como un grupo benzotiazolilo;

un grupo alquilamino inferior se refiere a, por ejemplo, un grupo mono-alquilamino  $C_{1-6}$ , tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino y pentilamino; un grupo cicloalquilamino  $C_{3-6}$ , tal como ciclopropilamino, ciclobutilamino y ciclopentilamino; y un grupo di-alquilamino  $C_{1-6}$ , tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino;

un grupo amino cíclico puede ser, por ejemplo, un grupo amino cíclico saturado y un grupo amino insaturado, puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y carbonil carbono en el anillo, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico; y más específicamente, se refiere a un grupo amino cíclico saturado o insaturado monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, tal como aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, pirrol-1-ilo, dihidropiridin-1-ilo, piperidin-1-ilo, dihidroazepín-1-ilo y perhidroazepín-1-ilo; un grupo amino cíclico saturado o insaturado monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno, tales como imidazol-1-ilo, imidazolidín-1-ilo, imidazolin-1-ilo, pirazolidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, 1,4-dihidropirazín-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, perhidropirazín-1-ilo y homopiperazín-1-ilo; un grupo amino cíclico saturado o insaturado monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 3 o más átomos de nitrógeno, tales como 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2-dihidro-1,2,4-triazín-1-ilo y perhidro-S-triazín-1-ilo; un grupo amino cíclico saturado o insaturado monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de uno o más átomos de nitrógeno, tales como oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, morfolin-4-ilo, tiazolidín-3-ilo, tiazolidín-2-ilo, tiomorfolín-4-ilo, homotiomorfolín-4-ilo y 1,2,4-tiaziazolín-2-ilo; un grupo amino cíclico bicíclico o tricíclico saturado o insaturado, tales como isoindolín-2-ilo, indolín-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, purín-7-ilo y tetrahydroquinolín-1-ilo; y un grupo amino cíclico saturado o insaturado espiro o puenteado de 5 a 12 miembros, tales como 5-azaespiro[2,4]heptán-5-ilo, 2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonán-8-ilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexán-3-ilo, 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4,3,0]nonán-8-ilo, 2,8-diazaespiro[4,4]nonán-2-ilo y 7-azabicyclo[2,2,1]heptán-7-ilo; un grupo sililo sustituido se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como trimetilsililo, trietilsililo y tributilsililo; y un grupo alquilsililalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como 2-(trimetilsilil)etilo.

El grupo protector amino incluye cualquier grupo que pueda usarse normalmente como un grupo protector de un grupo amino, y ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, págs. 494-615, 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquiloalquilo, un grupo ariltio, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

El grupo protector imino incluye cualquier grupo que pueda usarse normalmente como un grupo protector de un grupo imino, y ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, págs. 494-615, 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

El grupo protector hidroxilo incluye cualquier grupo que pueda usarse normalmente como un grupo protector de un grupo hidroxilo, y ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, págs. 17-245, 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos específicos del mismo



Se prefieren los compuestos en los que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno.

- 5 Se prefieren los compuestos en los que  $R^3$  es un grupo heterocíclico monocíclico que está sustituido con un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; o un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo amino cíclico que puede estar sustituido, un grupo aralquilo que puede estar sustituido, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, son más preferibles los compuestos en los que  $R^3$  es un grupo heterocíclico monocíclico que está sustituido con un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; o un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo amino cíclico que puede estar sustituido, un grupo aralquilo que puede estar sustituido, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, se prefieren aún más los compuestos en los que  $R^3$  es un grupo heterocíclico monocíclico que está sustituido con un grupo fenilo; o un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, y son todavía aún más preferibles los compuestos en los que  $R^3$  es un grupo pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo que está sustituido con un grupo fenilo; o un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, y un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un átomo de halógeno.

- 30 Se prefieren los compuestos en los que  $R^4$  es un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (2a) y (3a), son más preferibles los compuestos en los que  $R^4$  es un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (2b) y (3b), y son aún más preferibles los compuestos en los que  $R^4$  es un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un grupo alquilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un átomo de halógeno, y un grupo hidroxilo.

[un grupo de sustituyentes (2a)]

un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo o heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino cíclico, un grupo alquilamino inferior, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi y un grupo arilo

[un grupo de sustituyentes (2b)]

un grupo alquilo, alcoxi, arilo, cíclico amino o heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino cíclico, un grupo alquilamino inferior, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi y un grupo arilo

[un grupo de sustituyentes (3a)]

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo amino que puede estar protegido o un grupo hidroxilo que puede estar protegido

[un grupo de sustituyentes (3b)]

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilamino inferior, un grupo amino que puede estar protegido o un grupo hidroxilo que puede estar protegido

- 55 Se prefieren los compuestos en los que  $X^1$  es un grupo alquileno o alquenileno que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo y fenilo que puede estar sustituido o un enlace, son más preferibles los compuestos en los que  $X^1$  es un grupo alquileno, un grupo alquenileno o un enlace, son todavía más preferibles los compuestos en los que  $X^1$  es un grupo alquenileno o un enlace, y se prefieren todavía mucho más los compuestos en los que  $X^1$  es un enlace.

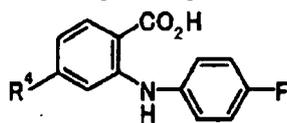
- 60 Se prefieren los compuestos en los que  $X^2$  es un grupo carbonilo o la fórmula general  $-O-X^{4a} -$  o  $-X^{4a} -C(O)NH-$ ; sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de la fórmula general deban unirse a  $R^4$ , y  $X^{4a}$  representa un grupo alquileno que puede estar sustituido o un enlace.

- 65 Se prefieren los compuestos en los que  $X^2$  es la fórmula general  $-X^{3a} -X^{4b} -$  o  $-X^{4b} -X^{3a} -$ ; sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de la fórmula general deba unirse a  $R^4$ ; y  $X^{3a}$  representa un átomo de azufre, un grupo imino que puede estar protegido o un enlace; y  $X^{4b}$  representa un grupo alquileno o alquenileno que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo y fenilo que puede estar

sustituido o un enlace, son más preferibles los compuestos en los que X<sup>2</sup> es un grupo alqueno, un grupo alquenileno o un enlace, y son aún más preferibles los compuestos en los que X<sup>2</sup> es un grupo alqueno o un enlace.

5 Los ejemplos de compuestos típicos, entre los compuestos de la presente invención, incluyen compuestos de las siguientes Tablas 1 a 5.

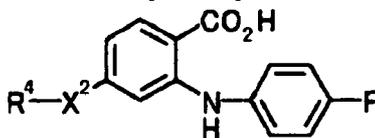
[Tabla 1]



R <sup>4</sup>	R <sup>4</sup>
Fenilo	4-terc-Butilfenilo
2-Fluorofenilo	2,4-Difluorofenilo
3-Fluorofenilo	3-Fluoro-4-metilfenilo
4-Fluorofenilo	4-Fluoro-2-metilfenilo
2-Clorofenilo	3-Cloro-4-metoxifenilo
3-Clorofenilo	3-Cloro-2-metilfenilo
4-Clorofenilo	3-Cloro-4-metilfenilo
2-Metoxifenilo	3-Cloro-4-hidroxifenilo
3-Metoxifenilo	5-Cloro-2-metoxifenilo
4-Metoxifenilo	5-Cloro-2-metilfenilo
3-Cianofenilo	3,4-Dimetoxifenilo
4-Cianofenilo	2-isopropoxifenilo
2-Hidroxifenilo	4-isopropoxifenilo
3-Hidroxifenilo	2-(Trifluorometoxi)fenilo
4-Hidroxifenilo	3-(Trifluorometoxi)fenilo
2-Metilfenilo	4-(Trifluorometoxi)fenilo
3-Metilfenilo	3-(Trifluorometil)fenilo
4-Metilfenilo	4-(Trifluorometil)fenilo
2,3-Dimetilfenilo	3,5-Dimetil-4-hidroxifenilo
2,8-Dimetilfenilo	Benzotiofen-2-ilo
3,4-Dimetilfenilo	Benzotiofen-5-ilo
3-Nitrofenilo	2,3-Dihidrobenzo[1, 4]dioxin-8-ilo
4-Nitrofenilo	Benzo-1, 3-dioxol-5-ilo
4-Acetilfenilo	1H-bencimidazol-1-ilo
Tiofen-2-ilo	1H-indol-1-ilo
Benzofuran-2-ilo	1H-indol-4-ilo
Benzofuran-5-ilo	1H-indol-5-ilo
Isoquinolin-4-ilo	1-Metil-1H-indol-5-ilo
3-Acetamidafenilo	4-Metanosulfonilfenilo
Indolin-1-ilo	4-Metanosulfonamidafenilo
Quinoxalin-6-ilo	2-Metoxipiridin-5-ilo
Ciclopentilo	1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-2-ilo

10

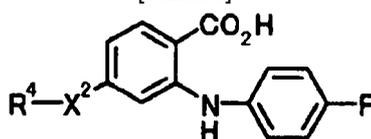
[Tabla 2]



R <sup>4</sup>	X <sup>2</sup>
Fenilo	CH <sub>2</sub>
Fenilo	CH=CH(E)
Fenilo	C=O
Fenilo	O
Fenilo	S
Fenilo	NH
Fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
Fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
Fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
Fenilo	CH <sub>2</sub> NH
Fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH
Fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH
Fenilo	OCH <sub>2</sub>

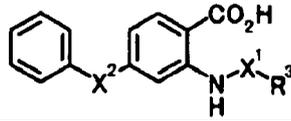
R <sup>4</sup>	X <sup>2</sup>
Fenilo	CH <sub>2</sub> S
Fenilo	SCH <sub>2</sub>
Ciclohexilo	CH=CH(E)
Ciclohexilo	CH <sub>2</sub> CH=CH(E)
Ciclohexilo	O
Ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
Ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
2-Metilfenilo	CH=CH(E)
4-Fluorofenilo	CH=CH(E)
2,4-Difluorofenilo	CH=CH(E)
3-Fluoro-4-metilfenilo	CH=CH(E)
2-Clorofenilo	CH=CH(E)
3-Clorofenilo	CH=CH(E)
3-Nitrofenilo	CH=CH(E)
4-Acetilfenilo	CH=CH(E)
3-Metoxifenilo	CH=CH(E)
4-Metoxifenilo	CH=CH(E)
2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo	CH=CH(E)
Benzo-1,3-dioxol-5-ilo	CH=CH(E)
4-Trifluorometilfenilo	CH=CH(E)
Benzofuran-5-ilo	CH=CH(E)
1 H-indol-4-ilo	CH=CH(E)
2-Hidroxifenilo	CH=CH(E)
3-Hidroxifenilo	CH=CH(E)
4-Hidroxifenilo	CH=CH(E)

[Tabla 3]



R <sup>4</sup>	X <sup>2</sup>
2-Metilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Metilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-Metilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2,3-Dimetilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3,4-Dimetilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-Fluorofenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Fluorofenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-Fluorofenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2, 4-Difluorofenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Fluoro-4-metilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Aminofenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-Etilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-Metoxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Metoxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-Metoxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3, 4-Dimetoxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-(Trifluorometoxi) fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-(Trifluorometoxi) fenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Acetamidafenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
Benzo-1,3-dioxol-5-ilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-Trifluorometilfenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
Benzofuran-5-ilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1H-indol-4-ilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-Hidroxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
3-Hidroxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4-Hidroxifenilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo	CONH
Benzotiofen-3-ilo	CONH
Fenilo	CH=CHCONH(E)
Fenilo	SO <sub>2</sub> NH

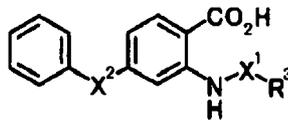
[Tabla 4-1]



X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
Enlace	Enlace	Fenilo
Enlace	Enlace	2-Fluorofenilo
Enlace	Enlace	2,4-Difluorofenilo
Enlace	Enlace	2-Clorofenilo
Enlace	Enlace	3-Clorofenilo
Enlace	Enlace	2-Nitrofenilo
Enlace	Enlace	3-Nitrofenilo
Enlace	Enlace	4-Nitrofenilo
Enlace	Enlace	2-Metilfenilo
Enlace	Enlace	3-Metilfenilo
Enlace	Enlace	4-Metilfenilo
Enlace	Enlace	4-Metoxi-2-metilfenilo
Enlace	Enlace	2-Metoxifenilo
Enlace	Enlace	3-Metoxifenilo
Enlace	Enlace	4-Metoxifenilo
Enlace	Enlace	2-(Trifluorometoxi) fenilo
Enlace	Enlace	3-(Trifluorometoxi) fenilo
Enlace	Enlace	4-(Trifluorometoxi) fenilo
Enlace	Enlace	3-Fluoro-4-metilfenilo
Enlace	Enlace	2-Hidroxifenilo
Enlace	Enlace	3-Hidroxifenilo
Enlace	Enlace	4-Hidroxifenilo
Enlace	Enlace	4-Acetilfenilo
Enlace	Enlace	2-Dimetilaminofenilo
Enlace	Enlace	4-Dimetilaminofenilo
Enlace	Enlace	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
Enlace	Enlace	Benzotiofen-5-ilo
Enlace	Enlace	Benzofuran-5-ilo
Enlace	Enlace	2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo
Enlace	Enlace	Quinolin-3-ilo
Enlace	Enlace	Quinolin-8-ilo
Enlace	Enlace	Isoquinolin-4-ilo
Enlace	Enlace	Isoquinolin-5-ilo
Enlace	Enlace	2-Bifenilo
Enlace	Enlace	3-Bifenilo
Enlace	Enlace	4-Bifenilo
Enlace	Enlace	3-(1H-pirazol-1-il)fenilo
Enlace	CH <sub>2</sub> CH=CH(E)	Fenilo

5

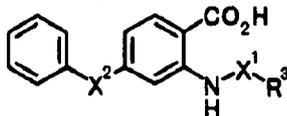
[Tabla 4-2]



X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Ciclohexilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Fluorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Fluorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2,5-Difluorofenilo
((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	Enlace	2,4-Difluorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3,4-Difluorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Clorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Clorofenilo
((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	Enlace	4-Clorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2,6-Diclorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Nitrofenilo

X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Nitrofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Nitrofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Metilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Metilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Metilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Metoxi-2-metilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2,3-Dimetilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2,4-Dimetilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3,4-Dimetilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Etilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Etilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Metoxifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Metoxifenilo
((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	Enlace	4-Metoxifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-(Trifluorometoxi)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-(Trifluorometoxi)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-(Trifluorometoxi)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-(Trifluorometil)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-(Trifluorometil)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Hidroxifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Hidroxifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Hidroxifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Fluoro-4-metilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Fluoro-3-metilfenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Acetilfenilo

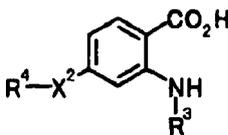
[Tabla 4-3]



X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Dimetilaminofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Dimetilaminofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Benzotiofen-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Benzofuran-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	1H-indol-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Benzotiazol-6-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Quinolin-3-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Quinolin-8-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Isoquinolin-4-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	Isoquinolin-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	2-Bifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Bifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Bifenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-(1H-pirazol-1-il)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-(1H-pirazol-1-il)fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	1-Fenil-1H-pirazol-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Fenil-1H-pirazol-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	4-Feniltiazol-2-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	3-Fenilisoxazol-5-ilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	4-Fluorofenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Fenilo
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH(E)	Fenilo
O	Enlace	Fenilo
O	CH <sub>2</sub>	Fenilo
O	CH <sub>2</sub>	4-Fluorofenilo
O	CH <sub>2</sub>	2,4-Difluorofenilo
O	Enlace	Ciclohexilo
O	Enlace	2,4-Dimetoxifenilo

X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
O	Enlace	4-Clorofenilo
O	Enlace	4-Metoxi-2-metilfenilo
O	Enlace	Quinolin-8-ilo
O	Enlace	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo

[Tabla 5]

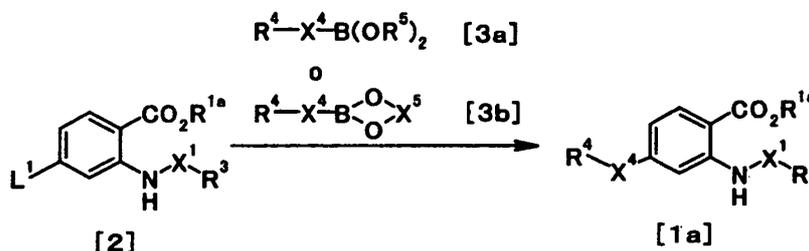


R <sup>4</sup> -X <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
3-Clorofenilo	Fenilo
3-Clorofenilo	3-Hidroxifenilo
3-Clorofenilo	2-Metilfenilo
3-Clorofenilo	Benzotiofen-5-ilo
3-Clorofenilo	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
4-(Metanosulfonamida)fenilo	Fenilo
4-(Metanosulfonamida)fenilo	2-Metilfenilo
4-(Metanosulfonamida)fenilo	Benzotiofen-5-ilo
4-(Metenesulfonamida)fenilo	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
3-Hidroxifenilo	Fenilo
3-Hidroxifenilo	3-Hidroxifenilo
3-Hidroxifenilo	2-Metilfenilo
3-Hidroxifenilo	Benzotiofen-5-ilo
3-Hidroxifenilo	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
Indolin-1-ilo	Fenilo
Indolin-1-ilo	3-Hidroxifenilo
Indolin-1-ilo	2-Metilfenilo
Indolin-1-ilo	Benzotiofen-5-ilo
Indolin-1-ilo	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
2-(3-Metoxifenil)etilo	Fenilo
2-(3-Metoxifenil)etilo	3-Hidroxifenilo
2-(3-Metoxifenil)etilo	2-Metilfenilo
2-(3-Metoxifenil)etilo	Benzotiofen-5-ilo
2-(3-Metoxifenil)etilo	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo
2-(2, 3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)etilo	Fenilo
2-(2, 3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)etilo	3-Hidroxifenilo
2-(2, 3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)etilo	2-Metilfenilo
2-(2, 3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)etilo	Benzo-1,3-dioxol-5-ilo

5 A continuación, se describen procesos de producción de los compuestos de la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede producirse combinando métodos bien conocidos *per se* en conjunto, pero por ejemplo, puede producirse siguiendo los procesos de producción que se muestran a continuación.

10 [Proceso de fabricación 1]



donde R<sup>1a</sup> representa un grupo protector carboxilo; R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; X<sup>5</sup> representa un grupo alqueno que puede estar sustituido; L<sup>1</sup> representa un grupo saliente; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

15 Como un compuesto de general formula [3a] se conocen, por ejemplo, ácido piridina-3-borónico, ácido 4-(metanosulfonamida)fenilborónico, ácido tiofeno-2-borónico, ácido benzofuran-2-borónico y ácido 3-metoxifenilborónico. Como un compuesto de general formula [3b] se conocen, por ejemplo, 4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina. Además, los compuestos de fórmula general [3a] y [3b], por ejemplo, pueden producirse de acuerdo con el método descrito en los boletines de la patente japonesa abierta a consulta por el público N° 2003-206290 o un método similar, y pueden producirse a partir de los compuestos halógeno correspondientes.

5 El compuesto de fórmula general [1a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [3a] o [3b] en presencia o ausencia de una base, en presencia de un catalizador de paladio, en presencia o ausencia de un ligando.

10 Para el disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

20 Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina y N,N-diciclohexilmetilamina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 2-5 veces por moles.

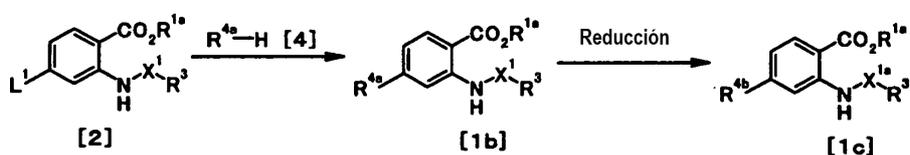
25 Para un catalizador de paladio usado en esta reacción, por ejemplo, se dan paladio de metal, tal como paladio-carbono, negro de paladio; sales de paladio inorgánicas, tales como cloruro de paladio; sales de paladio orgánicas, tales como acetato de paladio; complejo de organopaladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); y complejo de organopaladio inmovilizado con polímero, tal como di(acetato)diciclohexilfosfina paladio (II) soportado con polímero y bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de catalizador de paladio usada puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 0,001-0,1 veces por moles.

35 Para un ligando usado en esta reacción, si se desea, se dan trialquilfosfina, tales como trimetilfosfina y tri-terc-butilfosfina; tricicloalquilfosfina, tales como triciclohexilfosfina; triarilfosfina, tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina; trialquilfosfito, tales como trimetilfosfito, trietilfosfito y tributilfosfito; tricicloalquilfosfito, tales como triciclohexilfosfito; triarilfosfito, tal como trifenilfosfito; sales de imidazolio, tal como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio; dicetonas, tales como acetilacetona y octafluoroacetilacetona; aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y triisopropilamina; y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de ligando usado puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 0,001-0,1 veces por moles.

45 La cantidad del compuesto de fórmula general [3a] o [3b] usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 1-3 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) de 40 °C a 220 °C durante 1 minuto a 96 horas.

50 [Proceso de fabricación 2]



55 en el que R<sup>4a</sup> representa un grupo cicloalqueno que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido, R<sup>4b</sup> representa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido, X<sup>1a</sup>

60

representa un grupo alquileo que puede estar sustituido o un enlace,  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $X^1$  y  $L^1$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

(2-1)

5 Como un compuesto de general fórmula [4], por ejemplo, se conocen ciclopenteno y ciclohexeno. Además, el compuesto de fórmula general [4] puede producirse de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en "Jikken Kagaku Kouza", 4ª edición, Vol. 19, Página 53-298, 1992, Maruzen o un método similar.

10 El compuesto de fórmula general [1b] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [4] en presencia o ausencia de una base, en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase, en presencia o ausencia de un ligando, en presencia de un catalizador de paladio.

15 Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2- metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

25 Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidruro sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y fosfato tripotásico, y una base orgánica, tal como acetato sódico, acetato potásico, terc-butóxido sódico, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina y N,N-diciclohexilmetilamina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 2-5 veces por moles.

30 Para un catalizador de transferencia de fase usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, sales de tetra-amonio, tales como cloruro de tetrametilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltributilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrógenosulfato de tetrabutilamonio y cloruro de trioctilmetilamonio; cloruro de N-laurilpiridinio, cloruro de N-lauril-4-picolinio, cloruro de N-laurilpicolinio; y cloruro de N-bencilpicolinio. La cantidad de catalizador de transferencia de fase usado puede ser 0,01-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2] o la sal, y puede ser preferiblemente 0,1-5 veces por moles.

40 Para un ligando usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, trialquilfosfina, tales como trimetilfosfina y tri-terc-butilfosfina; tricicloalquilfosfina, tales como triciclohexilfosfina; triarilfosfina, tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina; trialquilfosfito, tales como trimetilfosfito, trietilfosfito y tributilfosfito; tricicloalquilfosfito, tales como triciclohexilfosfito; triarilfosfito, tal como trifenilfosfito; sales de imidazolio, tal como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio; dicetonas, tales como acetilacetona y octafluoroacetilacetona; amina tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y triisopropilamina; y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de ligando usado puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 0,001-0,1 veces por moles.

50 Para un catalizador de paladio usado en esta reacción, por ejemplo, se dan paladio de metal, tal como paladio-carbono y negro de paladio; sales de paladio inorgánicas, tales como cloruro de paladio; sales de paladio orgánicas, tales como acetato de paladio; complejo de organopaladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y (E)-di( $\mu$ -acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)bencil)dipaladio (II), y complejo de organopaladio inmovilizado con polímero, tal como bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero y di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de catalizador de paladio usada puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 0,001-0,5 veces por moles.

60 La cantidad del compuesto de fórmula general [4] usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 1-2 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) de 40 °C a 170 °C durante 1 minuto a 48 horas.

65 (2-2)

El compuesto de fórmula general [1c] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [1b].

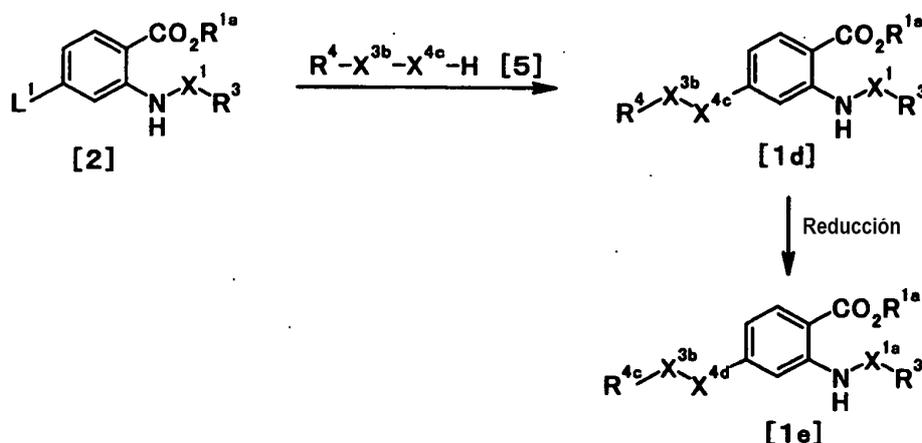
5 Para una reacción reductora, puede darse, por ejemplo, una reacción de hidrogenación catalítica usando un catalizador de metal. Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; ácido carboxílico, tal como ácido acético; y heteroaromático, tal como piridina, y estos pueden mezclarse y usarse.

15 Para un catalizador de metal usado en esta reacción, se dan, por ejemplo, paladio de metal, tal como paladio-carbono y negro de paladio; sales de paladio, tales como óxido de paladio y paladio hidroxilado; metales de níquel, tal como níquel Raney; y sales de platino, tal como óxido de platino. La cantidad de catalizador de metal usado puede ser 0,001-1 veces por cantidad (P/P) por el compuesto de fórmula general [1b], y puede ser preferiblemente 0,01-1 veces por cantidad (P/P).

20 Para un agente reductor, se dan, por ejemplo, hidrógeno; ácido fórmico; formiato, tales como formiato sódico, ácido fórmico amonio y ácido fórmico trietilamonio; y ciclohexeno y ciclohexadieno. La cantidad de agente reductor usado puede ser 2-100 veces por moles por el compuesto de fórmula general [1b], y puede ser preferiblemente 2-10 veces por moles.

25 Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C durante 1 minuto a 24 horas.

[Proceso de fabricación 3]



30 en el que R<sup>4c</sup> representa un grupo fenilo, tienilo, cicloalquilo o bicíclico heterocíclico que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido; o un grupo piridilo que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido; X<sup>3b</sup> representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino que puede estar protegido, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un enlace; X<sup>4c</sup> representa el grupo alquenileno que puede estar sustituido; X<sup>4d</sup> representa el grupo alquilenilo que puede estar sustituido; R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>1a</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

45 Como un compuesto de general formula [5] se conocen estireno, alilbenceno, 4-fenil-1-buteno, vinilciclohexano y alilciclohexano. Además, el compuesto de fórmula general [5] puede producirse de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en "Jikken Kagaku Kouza", 4ª edición, Vol. 19, Página 298-361, 1992, Maruzen o un método similar.

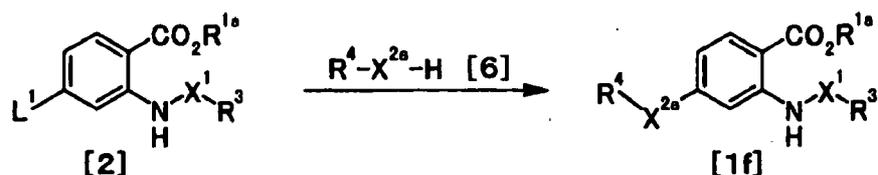
(3-1)

El compuesto de fórmula general [1d] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [5] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-1).

(3-2)

5 El compuesto de fórmula general [1e] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [1d] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2).

[Proceso de fabricación 4]



10 en el que  $X^{2a}$  representa un átomo de oxígeno o la fórmula general  $-X^4-X^{3a}-$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $R^4$ ), en la que  $X^{3a}$  y  $X^4$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente;  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  y  $L^1$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

15 Como un compuesto de general fórmula [6] se conocen, por ejemplo, anilina, bencilamina, bencenotiol y fenilmetanotiol. Además, por ejemplo, el compuesto de fórmula general [6] puede producirse mediante métodos convencionales a partir del compuesto halógeno correspondiente.

20 (4-1)

El compuesto de fórmula general [1f] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [6] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-1).

25 (4-2)

En el caso de que  $X^{2a}$  sea un átomo de oxígeno, el compuesto de fórmula general [1f] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [6] en presencia o ausencia de una base, en presencia de catálisis de cobre.

30 Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

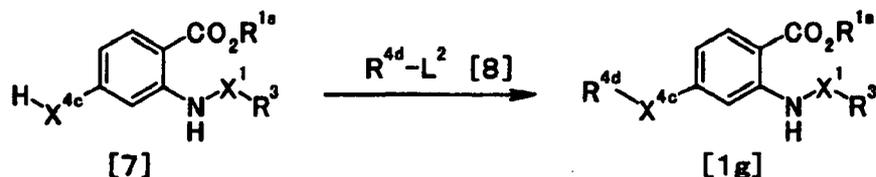
40 Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, hidruro sódico y sodio. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

45 Para la catálisis de cobre usada en esta reacción, se dan, por ejemplo, polvo de cobre y yoduro de cobre. La cantidad de catálisis de cobre usada puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 0,01-1 veces por moles.

La cantidad del compuesto de fórmula general [6] usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [2], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

50 Esta reacción puede realizarse de 40 °C a 200 °C durante 30 minutos a 72 horas.

[Proceso de fabricación 5]

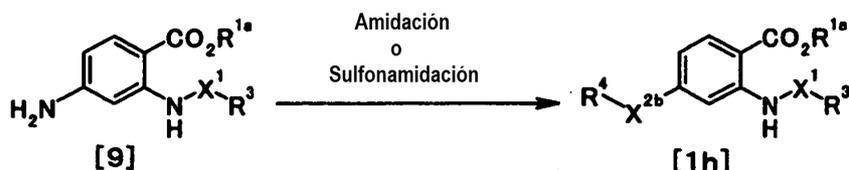


en el que  $\text{R}^{4d}$  representa un grupo fenilo, tienilo y bicíclico heterocíclico que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido; o el grupo piridilo que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido;  $\text{L}^2$  representa un grupo saliente;  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^{4c}$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general fórmula [8] se conocen, por ejemplo, 2-yodotolueno, 3-yodoanisol, 1-yodo-3-nitrobenceno y 6-yodo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin. Además, el compuesto de fórmula general [8] puede producirse de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en "Jikken Kagaku Kouza", 4ª edición, Vol. 19, Página 460-482, 1992, Maruzen o un método similar.

El compuesto de fórmula general [1g] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [7] con el compuesto de fórmula general [8] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-1).

[Proceso de fabricación 6]



en el que  $\text{X}^{2b}$  representa la fórmula general  $-\text{X}^4\text{-C(O)NH-}$  o la fórmula general  $-\text{X}^4\text{-SO}_2\text{NH-}$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $\text{R}^4$ ); en la que  $\text{X}^4$  representa los mismos significados que se han descrito anteriormente;  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{X}^1$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

(6-1)

En el caso de que  $\text{X}^{2b}$  representa la fórmula general  $-\text{X}^4\text{-C(O)NH-}$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $\text{R}^4$ );  $\text{X}^4$  representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, el compuesto de fórmula general [1h] puede producirse por amidación del compuesto de fórmula general [9]. Para ser concretos, se dan un método usando haluro ácido en presencia o ausencia de una base y un método usando anhídrido de ácido en presencia o ausencia de una base.

Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; sulfona, tal como sulfolano; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, estos pueden mezclarse y usarse.

Para un haluro de ácido usado en esta reacción, se dan, por ejemplo, cloruro de benzoilo, bromuro de benzoilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de difenilacetilo, cloruro de 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-carbonilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo, cloruro de ciclopentanocarbonilo, cloruro de (trans)-3-fenilacrilóilo, cloruro de fenoxiacetilo, cloruro de 1-benzofuran-2-carbonilo, cloruro de 2-tenoilo, cloruro de nicotinoilo y cloruro de picolinoilo. Además, el haluro de ácido puede producirse haciendo reaccionar el ácido carboxílico correspondiente con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La cantidad de haluro de ácido usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [9], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Para un anhídrido de ácido usado en esta reacción, se da, por ejemplo, anhídrido benzoico. Además, puede producirse anhídrido de ácido a partir del ácido carboxílico correspondiente de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en "Shin Jikken Kagaku Kouza", Vol. 14, Página 1120-1133, 1977, Maruzen o un método similar. La cantidad de anhídrido de ácido usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [9], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [9], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse de -78 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 80 °C durante 10 minutos a 24 horas.

(6-2)

En el caso de que  $X^{2b}$  representa la fórmula general  $-X^4-SO_2NH-$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $R^4$ );  $X^4$  representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, la fórmula general [1h] puede producirse por la sulfonamidación del compuesto de fórmula general [9]. Para ser concretos, se da un método usando haluro de sulfonilo en presencia o ausencia de una base.

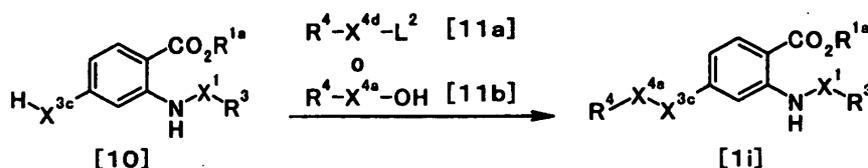
Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; sulfona, tal como sulfolano; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, estos pueden mezclarse y usarse.

Para un haluro de sulfonilo usado en esta reacción, se dan, por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo y cloruro de toluenosulfonilo. Además, puede producirse haluro de sulfonilo a partir del sulfo ácido correspondiente de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en "Shin Jikken Kagaku Kouza", Vol. 14, Página 1784-1792, 1978, Maruzen o un método similar. La cantidad de haluro de sulfonilo usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [9], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [9], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse de -78 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 80 °C durante 10 minutos a 24 horas.

[Proceso de fabricación 7]



en el que  $X^{3c}$  representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino que puede estar protegido;  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^{4a}$ ,  $X^{4d}$  y  $L^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente. Pero en el caso de que  $X^{4a}$  represente un enlace,  $R^4$  representa el grupo cicloalquilo que puede estar sustituido.

Como un compuesto de la fórmula general [11a] se conocen, por ejemplo, bromuro de bencilo y (2-bromoetil)benceno. Como un compuesto de la fórmula general [11b] se conocen, por ejemplo, 3-fenil-1-propanol y ciclohexanol.

(7-1)

El compuesto de fórmula general [ii] puede producirse haciendo reaccionar en presencia de base, el compuesto de fórmula general [10] con el compuesto de fórmula general [11a].

Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter,

dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; sulfona, tal como sulfolano; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, estos pueden mezclarse y usarse.

- 5 La cantidad del compuesto de fórmula general [11a] usado en esta reacción es 1-20 veces por moles por el compuesto de fórmula general [10], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Para una base usada en esta reacción, se dan, por ejemplo, una amina orgánica, tal como dimetilaminopiridina, trietilamina y piridina; hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico; y carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser 1-20 veces por moles por el compuesto de fórmula general [10], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 25 °C a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

15 (7-2)

En el caso de que  $X^{3c}$  es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, el compuesto de fórmula general [1i] puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula general [10] y el compuesto de fórmula general [11b] a una reacción de Mitsunobu en presencia de un compuesto de azodicarbonilo y fosfina.

Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dimetil éter, etilenglicol monometil éter y etilenglicol dimetil éter; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; e hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y diclorometano, estos pueden mezclarse y usarse.

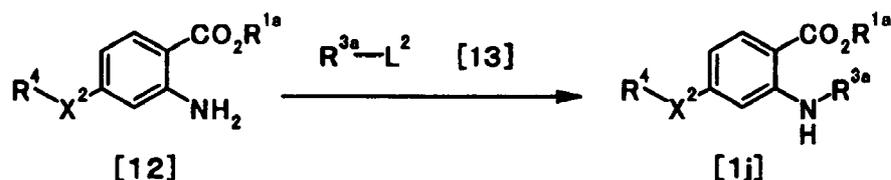
Para el compuesto azodicarbonilo usado en esta reacción, se dan, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y azodicarbonildipiperidina. La cantidad de compuesto azodicarbonilo usado puede ser 1-5 veces por moles por el compuesto de fórmula general [10], y puede ser preferiblemente 1-3 veces por moles.

Para la fosfina usada en esta reacción, se dan, por ejemplo, triarilfosfina, tales como trifenilfosfina y trialquilfosfina, tales como tributilfosfina. La cantidad de fosfina usada puede ser 1-5 veces por moles por el compuesto de fórmula general [10], y puede ser preferiblemente 1-3 veces por moles.

La cantidad del compuesto de fórmula general [11b] usado puede ser 1-5 veces por moles por el compuesto de fórmula general [10], y puede ser preferiblemente 1-3 veces por moles.

40 Esta reacción puede realizarse de -20 °C a 120 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 30 minutos a 24 horas.

[Proceso de fabricación 8]



45 en el que  $R^{3a}$  un grupo fenilo o bicclico heterociclico que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterociclico que puede estar sustituido; o un grupo heterociclico monocíclicos que está sustituido únicamente con un grupo fenilo;  $R^{1a}$ ,  $R^4$ ,  $X^2$  y  $L^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

50 Como un compuesto de general formula [13] se conocen, por ejemplo, yodobenceno, 1-fluoro-4-yodobenceno, 1-yodo-3-nitrobenceno y 6-yodo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina.

55 (8-1)

El compuesto de fórmula general [1j] puede producirse por el método, por ejemplo, descrito en Journal of American Chemical Society, Vol. 125, Página 6653-6655, 2003 o un método similar. Para ser concretos, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [12] con el compuesto de fórmula general [13] en presencia o

ausencia de una base, en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase, en presencia o ausencia de un ligando, en presencia de un catalizador de paladio.

5 Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, estos pueden mezclarse y usarse.

15 Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como acetato sódico, acetato potásico, terc-butóxido sódico, trietilamina, diisopropilamina y tributilamina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 2-5 veces por moles.

20 Para un catalizador de transferencia de fase usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, sales de tetra-amonio, tales como cloruro de tetrametilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltributilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, sulfato de tetrabutilamonio hidrógeno y cloruro de trioctilmetilamonio; cloruro de N-laurilpiridinio, cloruro de N-lauril-4-picolinio, cloruro de N-laurilpicolinio; y cloruro de N-bencilpicolinio. La cantidad de catalizador de transferencia de fase usado puede ser 0,01-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12] o la sal, y puede ser preferiblemente 0,1-5 veces por moles.

25 Para un ligando usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, trialquilfosfina, tales como trimetilfosfina y tri(terc-butil)fosfina; tricicloalquilfosfina, tales como triciclohexilfosfina; triarilfosfina, tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina; trialquilfosfito, tales como trimetilfosfito, trietilfosfito y tributilfosfito; tricicloalquilfosfito, tales como triciclohexilfosfito; triarilfosfito, tal como trifenilfosfito; sales de imidazolio, tal como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio; dicetonas, tales como acetilacetona y octafluoroacetilacetona; amina tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y triisopropilamina; y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de ligando usado puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 0,001-0,2 veces por moles.

35 Para un catalizador de paladio usado en esta reacción, por ejemplo, se dan paladio de metal, tal como paladio-carbono y negro de paladio; sales de paladio inorgánicas, tales como cloruro de paladio; sales de paladio orgánicas, tales como acetato de paladio; complejo de organopaladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); y complejo de organopaladio inmovilizado con polímero, tal como bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero y di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de catalizador de paladio usada puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 0,001-0,1 veces por moles.

45 La cantidad del compuesto de fórmula general [13] usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 1-3 veces por moles.

50 Esta reacción puede realizarse en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) de 40 °C a 170 °C durante 1 minuto a 72 horas.

(8-2)

55 Además, en el caso de que  $L^2$  sea un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, el compuesto de fórmula general [1] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [12] con el compuesto de fórmula general [13] en presencia o ausencia de una base, en presencia o ausencia de un ligando, en presencia de catálisis de cobre.

60 Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 2-5 veces por moles.

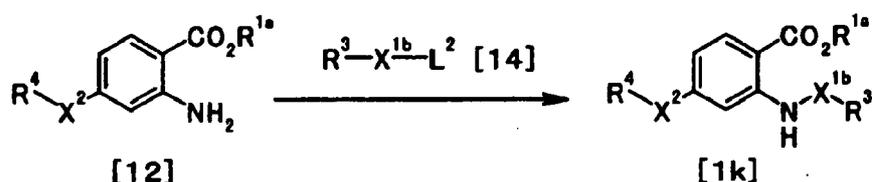
5 Para un ligando usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, aminoácidos, tales como prolina, N,N-dimetilglicina y alanina. La cantidad de ligando usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 2-5 veces por moles.

10 Para la catálisis de cobre usada en esta reacción, se dan, por ejemplo, cobre, bromuro de cobre y yoduro de cobre, y estos pueden combinarse y usarse. La cantidad de catálisis de cobre usada puede ser 0,01-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12] o la sal, y puede ser preferiblemente 0,1-5 veces por moles.

15 La cantidad del compuesto de fórmula general [13] usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 1-2 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) de 10 °C a 180 °C durante 1 minuto a 24 horas.

20 [Proceso de fabricación 9]



en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1b</sup>, X<sup>2</sup> y L<sup>2</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

25 Como un compuesto de general formula [14] se conocen, por ejemplo, bromuro de bencilo y (2-bromoetil)benceno.

El compuesto de fórmula general [1k] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [12] con el compuesto de fórmula general [14] en presencia de base.

30 Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; sulfona, tal como sulfolano; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

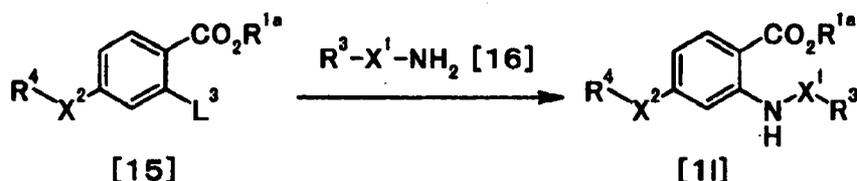
La cantidad del compuesto de fórmula general [14] usado en esta reacción puede ser 1-5 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 1-1,5 veces por moles.

40 Para una base usada en esta reacción, se dan, por ejemplo, una amina orgánica, tal como dimetilaminopiridina, trietilamina y piridina; hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico y carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico y carbonato sódico.

45 La cantidad de base usada puede ser 1-20 veces por moles por el compuesto de fórmula general [12], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 25 °C a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

50 [Proceso de fabricación 10]

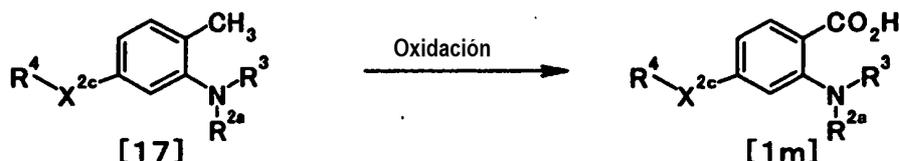


en el que  $L^3$  representa un grupo saliente;  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  y  $X^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [16] se conocen, por ejemplo, anilina, ciclohexilamina y bencilamina.

El compuesto de fórmula general [11] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [15] con el compuesto de fórmula general [16] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1) o el proceso de fabricación (8-2).

[Proceso de fabricación 11]



en el que  $R^{2a}$  representa un grupo protector imino;  $X^{2c}$  representa un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo o un enlace;  $R^3$  y  $R^4$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [1m] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [17] con un agente de oxidación en presencia o ausencia de ácido o base, en presencia o ausencia de sales.

Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; y piridina, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para un ácido usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico y ácido nítrico. La cantidad de ácido usado puede ser 1-100 veces por moles por el compuesto de fórmula general [17].

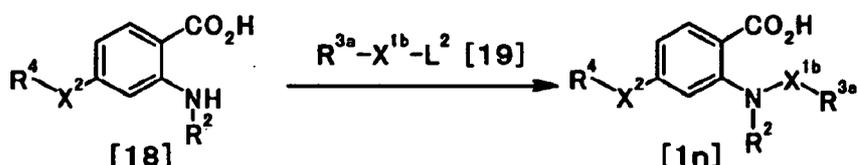
Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico y una base orgánica, tal como piridina. La cantidad de base usada puede ser 1-100 veces por moles por el compuesto de fórmula general [17].

Para una sal usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, sulfato de magnesio, sulfato de amonio y cloruro de magnesio. La cantidad de la sal usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [17], y puede ser preferiblemente 1-10 veces por moles.

Para un agente de oxidación usado en esta reacción se dan, por ejemplo, cromato, tal como óxido de cromo (VI) y dicromato sódico, y permanganato, tal como permanganato potásico, permanganato de bario, permanganato cálcico y permanganato de magnesio. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [17], y puede ser preferiblemente 1-10 veces por moles.

Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 150 °C, y puede ser preferiblemente de 40 °C a 130 °C durante 30 minutos a 48 horas.

[Proceso de fabricación 12]

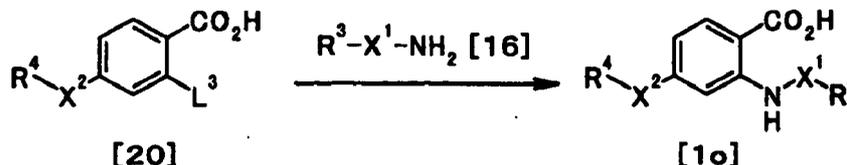


en el que  $X^{1b}$  representa un grupo alquileo o alquenileo que puede estar sustituido;  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^4$ ,  $X^2$  y  $L^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [19] se conocen, por ejemplo, bromuro de bencilo y (2-bromoetil)benceno.

El compuesto de fórmula general [1n] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [18] con el compuesto de fórmula general [19] de acuerdo con el proceso de fabricación (7-1).

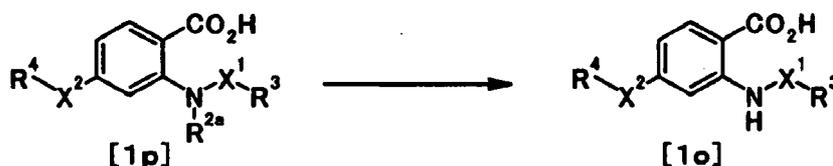
[Proceso de fabricación 13]



en el que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $L^3$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

- 5 El compuesto de fórmula general [1o] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [20] con el compuesto de fórmula general [16] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1) o el proceso de fabricación (8-2).

[Proceso de fabricación 14]



- 10 en el que  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  y  $X^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [1o] puede producirse por desprotección del compuesto de fórmula general [1p] de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Página 494-615, 1999, tercera edición, W. Greene, John Wiley & Sons, INC.

Para la reacción de desprotección se dan, por ejemplo, una reacción de hidrólisis usando ácido o base, una reacción de desalquilación con el uso de una sal, una reacción de desalquilación reductora que incluye una reacción de hidrogenación de un catalizador metálico y una reacción de descomposición de hidrazina.

20 (14-1)

En una reacción de hidrólisis usando ácido, para un ácido usado se dan, por ejemplo, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, cloruro de aluminio y yodación de trimetilsilano. La cantidad de ácido usado puede ser 1-10000 veces por moles por el compuesto de fórmula general [1p], y puede ser preferiblemente 1-5000 veces por moles.

30 En una reacción de hidrólisis usando una base, para la base usada se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato potásico y carbonato sódico; una base orgánica, tal como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; y fluoruro de tetrabutilamonio. La cantidad de base usada puede ser 1-1000 veces por moles por el compuesto de fórmula general [1p], y puede ser preferiblemente 1-50 veces por moles.

35 En una reacción de desalquilación con el uso de una sal, para una sal usada se dan, por ejemplo, yoduro de litio y cloruro sódico. La cantidad de base usada puede ser 1-100 veces por moles por el compuesto de fórmula general [1p], y puede ser preferiblemente 1-10 veces por moles. Una reacción de desalquilación reductora que incluye una reacción de hidrogenación con un catalizador metálico puede realizarse de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2).

40 Para el disolvente usado en estas reacciones, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburo alifático, tal como hexano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; nitrometano; y piridina, y estos pueden mezclarse y usarse.

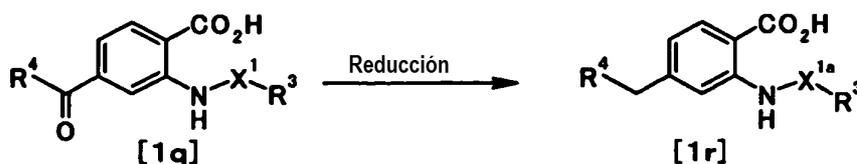
Esta reacción normalmente puede realizarse de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y preferiblemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos a 24 horas.

50 (14-2)

En una reacción de descomposición de hidrazina, la cantidad de hidrazina usada puede ser 1-1000 veces por moles para el compuesto de fórmula general [1p], y puede ser preferiblemente 1-100 veces por moles.

5 Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; nitrometano; y piridina, y estos pueden mezclarse y usarse. Esta reacción normalmente puede realizarse de -78 °C a 170 °C, preferiblemente de 0 °C a 130 °C durante 10 minutos a 24 horas.

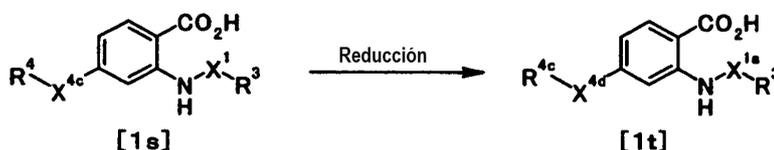
[Proceso de fabricación 15]



15 en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>1a</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [1r] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [1q] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2).

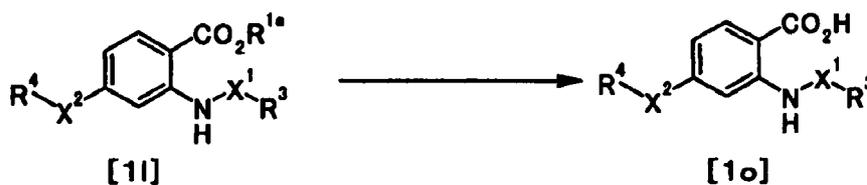
20 [Proceso de fabricación 16]



en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4c</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>1a</sup>, X<sup>4c</sup> y X<sup>4d</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

25 El compuesto de fórmula general [1t] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [1s] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2).

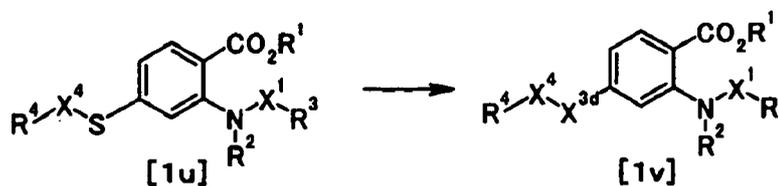
[Proceso de fabricación 17]



30 en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [1o] puede producirse por desprotección del compuesto de fórmula general [11] de acuerdo con el proceso de fabricación (14-1).

[Proceso de fabricación 18]



35 en el que X<sup>3d</sup> representa un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

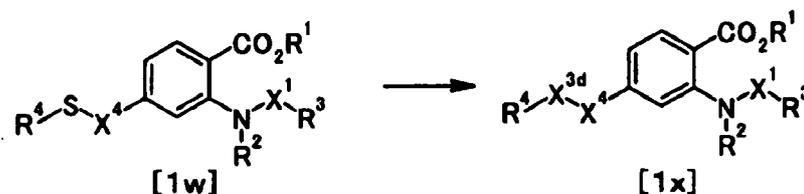
40 El compuesto de fórmula general [1v] puede producirse mediante la oxidación del compuesto de fórmula general [1u].

Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, y ciclohexano; y piridina, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para un agente de oxidación usado en esta reacción se dan, por ejemplo, peróxido de hidrógeno; hiperácidos, tales como ácido peracético, hidroperóxido benzilo y ácido m-cloroperbenzoico; peróxidos, tales como peróxido de terbutilo; y metaperyodato sódico. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [1u], y puede ser preferiblemente 1-10 veces por moles.

Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 10 °C a 100 °C durante 30 minutos a 48 horas.

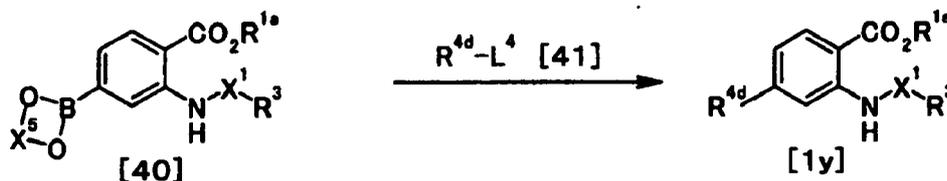
[Proceso de fabricación 19]



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>3d</sup> y X<sup>4</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [1x] puede producirse mediante la oxidación del compuesto de fórmula general [1w] de acuerdo con el proceso de fabricación 18.

[Proceso de fabricación 20]

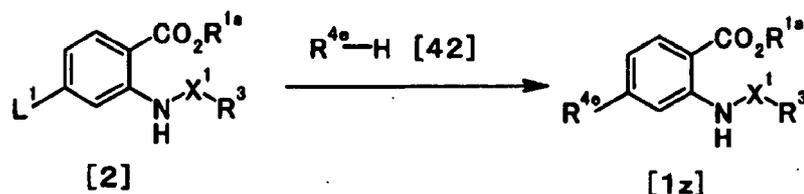


en el que L<sup>4</sup> representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>5</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [41] se conocen, por ejemplo, 2-yodotolueno, 3-yodoanisol, 3-yodonitrobenzono y 6-yodo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina.

El compuesto de fórmula general [1y] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [40] con el compuesto de fórmula general [41] de acuerdo con el proceso de fabricación 1.

[Proceso de fabricación 21]



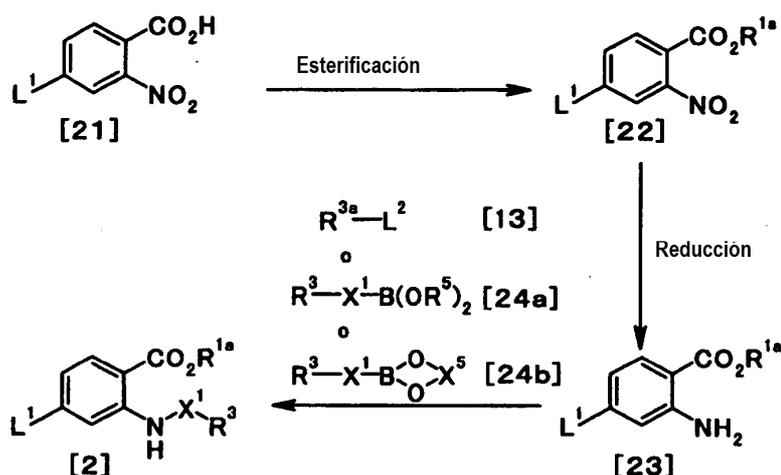
R<sup>4e</sup> representa un grupo bicíclico heterocíclico que se une a un átomo de nitrógeno formando el anillo, cuyo grupo bicíclico heterocíclico puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilamino inferior, un amino y un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo y heterocíclico que puede estar sustituido; R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [42] se conocen, por ejemplo, indolina, bencimidazol e indol.

El compuesto de fórmula general [1z] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [42] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1).

- Los compuestos de fórmula general [1a], [1b], [1c], [1d], [1e], [1f], [1g], [1h], [1i], [1j], [1k], [1l], [1m], [1n], [1o], [1p], [1q], [1r], [1s], [1t], [1u], [1v], [1w], [1x], [1y] y [1z] o las sales obtenidas de esta manera, pueden derivarse para dar el compuesto de otra fórmula general [1], o la sal por un método conocido *per se*, por ejemplo, tal como condensación, adición, oxidación, reducción, transposición, sustitución, halogenación, deshidratación o hidrólisis, o mediante una combinación apropiada de las reacciones. Además, en el compuesto que se ha descrito en el proceso de fabricación anterior, en el caso de que existan isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros y similares), también pueden usarse estos isómeros, y también pueden usarse solvatos, hidratos y diversos tipos de formas cristalinas.
- 10 A continuación, se explican métodos de fabricación de los compuestos de fórmula general [2], [7], [9], [10], [12], [15], [17], [18], [20] y [40] que son materias primas de producción de los compuestos de la presente invención.

[Proceso de fabricación A]



- 15 en el que  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ ,  $X^5$ ,  $L^1$  y  $L^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [21] se conoce, por ejemplo, ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico.

(A-1)

- 20 El compuesto de fórmula general [22] puede producirse por esterificación del compuesto de fórmula general [21]. Esta reacción puede realizarse por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Página 369-453, 1999, W. Greene, John Wiley & Sons, INC, o un método similar. Para ser concretos, se dan un método usando agente de alquilación en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase, en presencia de base, y un método a través de haluro de ácido del compuesto de fórmula general [21].
- 25

En un método usando un agente de alquilación, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

30

- 35 Para un catalizador de transferencia de fase usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, sales de tetra-amonio, tales como cloruro de tetrametilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltributilamonio y bromuro de tetrabutilamonio. La cantidad de catalizador de transferencia de fase usado puede ser igual a o más de 0,01 moles por el compuesto de fórmula general [21], y puede ser preferiblemente 0,1-5 veces por moles.
- 40

- Para una base usada en esta reacción, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [21], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles. Para un agente de alquilación usado en esta reacción se dan, por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, sulfato de dimetilo, 2-bromo-2-metilpropano, cloruro de bencilo y bromuro de bencilo. La cantidad de agente de alquilación usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [21], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles. Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 170 °C durante 1 minuto a 24 horas.
- 45

En un método a través de haluro de ácido, el compuesto de fórmula general [21] puede hacerse reaccionar con, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares, para dar un haluro de ácido, haciéndolo reaccionar posteriormente con alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol bencílico, y similares, en presencia o ausencia de una base. En esta reacción, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [21], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 170 °C durante 1 minuto a 24 horas.

Como un compuesto de general formula [23] se conoce, por ejemplo, 2-amino-4-yodobenzoato de metilo.

(A-2)

El compuesto de fórmula general [23] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [22]. Esta reacción puede realizarse por el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, 2ª Edición, Página 823-827, 1999, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, INC. o un método similar. Para ser concretos, la reacción reductora se da usando metales tales como hierro o cinc.

En esta reacción, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; y ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para los metales usados para esta reacción, se dan, por ejemplo, hierro, cinc, estaño y cloruro de estaño (II). La cantidad de metal usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [22], y puede ser preferiblemente, 1-10 veces por moles.

Para un ácido usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido acético. La cantidad de ácido usado puede ser 0,001-100 veces por cantidad (P/V) por el compuesto de fórmula general [22], y puede ser preferiblemente 0,01-20 veces por cantidad (P/V).

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C durante 1 minuto a 24 horas.

(A-3)

El compuesto de fórmula general [23] puede producirse por la reducción del compuesto de fórmula general [22] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2)

(A-4)

El compuesto de fórmula general [2] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [23] con el compuesto de fórmula general [13] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1) o (8-2).

(A-5)

Como un compuesto de la fórmula general [24a] se conocen, por ejemplo, ácido 4-(metanosulfonamida)fenilborónico, ácido benzofuran-2-borónico y ácido 3-metoxifenilborónico. Como un compuesto de la fórmula general [24b] se conoce, por ejemplo, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina. Además, el compuesto de fórmula general [24a] y [24b] puede producirse a partir del compuesto de halógeno correspondiente de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en los boletines de la patente japonesa abierta a consulta por el público N° 2003-206290 o un método similar.

El compuesto de fórmula general [2] puede producirse de acuerdo con el método, por ejemplo, descrito en Organic Letters, Vol. 3, Página 2077-2079, 2001 o un método similar. Para ser concretos, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [23] con el compuesto de fórmula general [24a] o [24b] en presencia o

ausencia de una base, en presencia o ausencia de ácido mirístico, en presencia de un catalizador de metal.

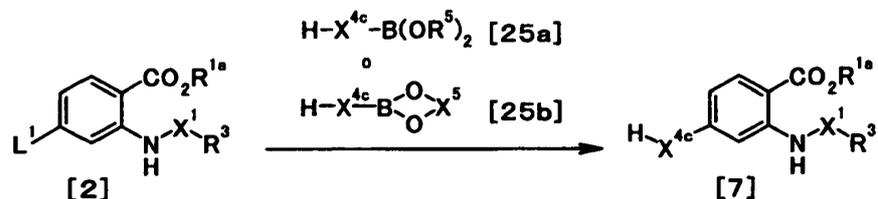
Para un disolvente usado en esta reacción, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio; y una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiltilamina, tributil amina y 2,6-lutidina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [23], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles. Para un catalizador de metal usado en esta reacción se da, por ejemplo, acetato de cobre (II) o acetato de mercurio (II). La cantidad de catalizador de metal usado puede ser 0,00001-1 veces por moles por el compuesto de fórmula general [23], y puede ser preferiblemente 0,001-1 veces por moles. La cantidad de ácido mirístico usado en esta reacción, si se desea, puede ser 0,001-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [23], y puede ser preferiblemente 0,1-2 veces por moles.

La cantidad del compuesto de fórmula general [24a] y [24b] usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [23], y puede ser preferiblemente 1-2 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) de 10 °C a 170 °C durante 1 minuto a 96 horas.

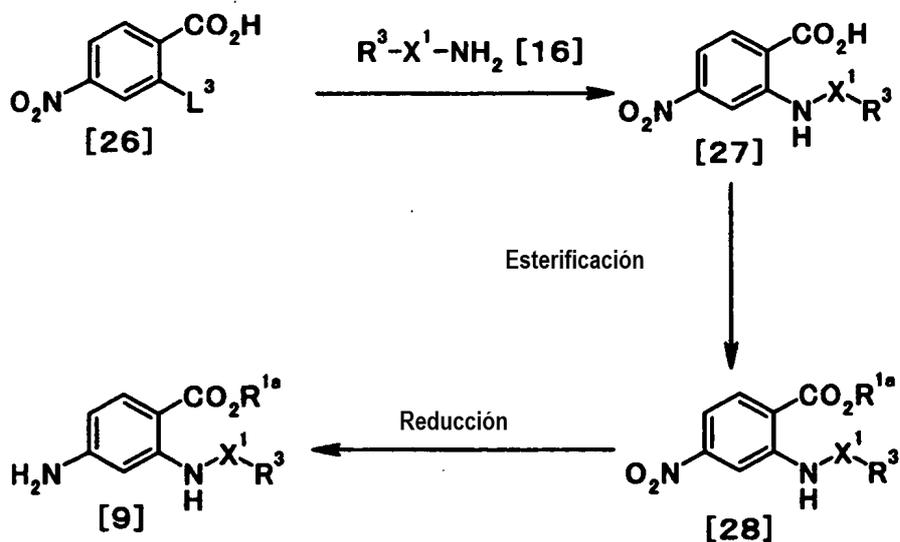
[Proceso de fabricación B]



en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>4c</sup>, X<sup>5</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [7] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [25a] o [25b] de acuerdo con el proceso de fabricación 1,

[Proceso de fabricación C]



en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup> y L<sup>3</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [26] se conoce, por ejemplo, ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico.

(C-1)

- 5 El compuesto de fórmula general [27] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [26] con el compuesto de fórmula general [16] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1) o (8-2).

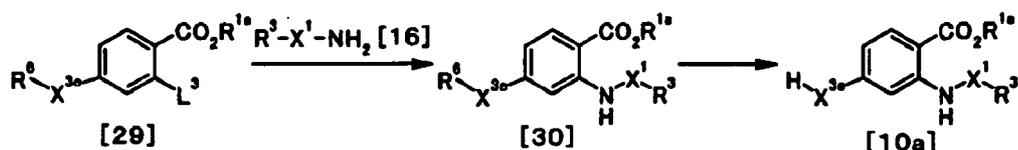
(C-2)

- 10 El compuesto de fórmula general [28] puede producirse por la esterificación del compuesto de fórmula general [27] de acuerdo con el proceso de fabricación (A-1).

(C-3)

- 15 El compuesto de fórmula general [9] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [28] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2) o (A-2).

[Proceso de fabricación D]



- 20 en el que R<sup>6</sup> representa un grupo protector fenólico o un grupo protector tiol; X<sup>3e</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup> y L<sup>3</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [29] se conoce, por ejemplo, 2-yodo-4-metoxibenzoato de metilo.

25 (D-1)

El compuesto de fórmula general [30] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [29] con el compuesto de fórmula general [16] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1) o (8-2).

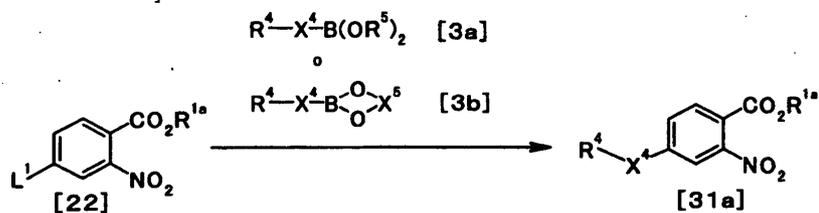
30 (D-2)

El compuesto de fórmula general [10a] puede producirse por desprotección del compuesto de fórmula general [30].

- 35 En el caso de que R<sup>6</sup> sea un grupo protector hidroxilo fenólico, el compuesto de fórmula general [10a] puede producirse por el método, por ejemplo, descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, la tercera edición, Página 249-287, 1999, W. Greene, John Wiley & Sons, INC o un método similar.

- 40 En el caso de que R<sup>6</sup> sea un grupo protector tiol, el compuesto de fórmula general [10a] puede producirse por el método, por ejemplo, descrito en Protective Groups in Organic Synthesis la tercera edición, Página 454-493, 1999, W. Greene, John Wiley & Sons, INC, o un método similar.

[Proceso de fabricación E]

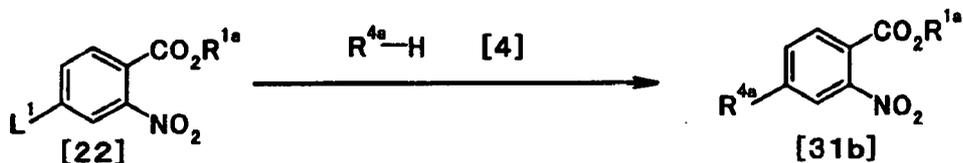


- 45 en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [31a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [22] con el compuesto de fórmula general [3a] o [3b] de acuerdo con el proceso de fabricación 1.

50

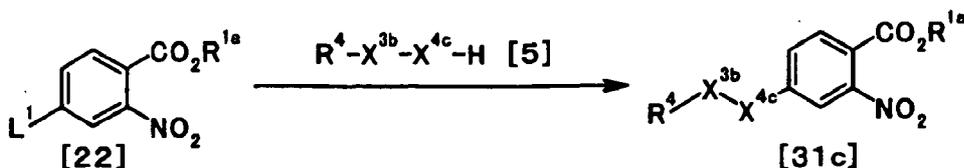
[Proceso de fabricación F]



en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4a</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

- 5 El compuesto de fórmula general [31b] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [22] con el compuesto de fórmula general [4] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-1).

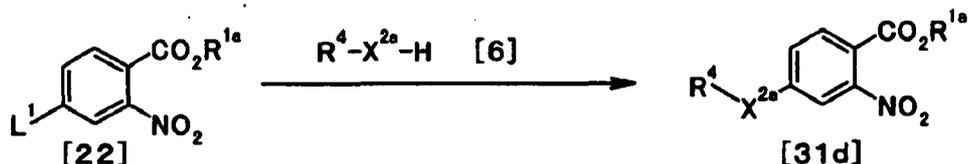
[Proceso de fabricación G]



- 10 en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>3b</sup>, X<sup>4c</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [31c] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [22] con el compuesto de fórmula general [5] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-1).

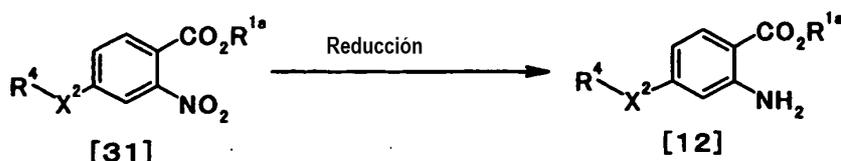
- 15 [Proceso de fabricación H]



en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>2a</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

- 20 El compuesto de fórmula general [31d] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [22] con el compuesto de fórmula general [6] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-1) o (4-2).

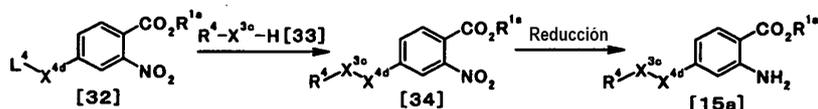
[Proceso de fabricación I]



en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

- 25 El compuesto de fórmula general [12] puede producirse mediante la reducción del compuesto de fórmula general [31] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2) o (A-2).

[Proceso de fabricación J]



- 30 en el que L<sup>4</sup> representa un grupo saliente; R<sup>1a</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>3c</sup> y X<sup>4d</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

- 35 Como un compuesto de general formula [32] se conoce, por ejemplo, 4-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo. Además, puede producirse 4-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo mediante la esterificación de ácido 4-(bromometil)-2-nitrobenzoico que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 29, Página 589-591, 1986 de acuerdo con métodos convencionales.

Como un compuesto de general fórmula [33] se conocen, por ejemplo, anilina, fenol y bencenotiol.

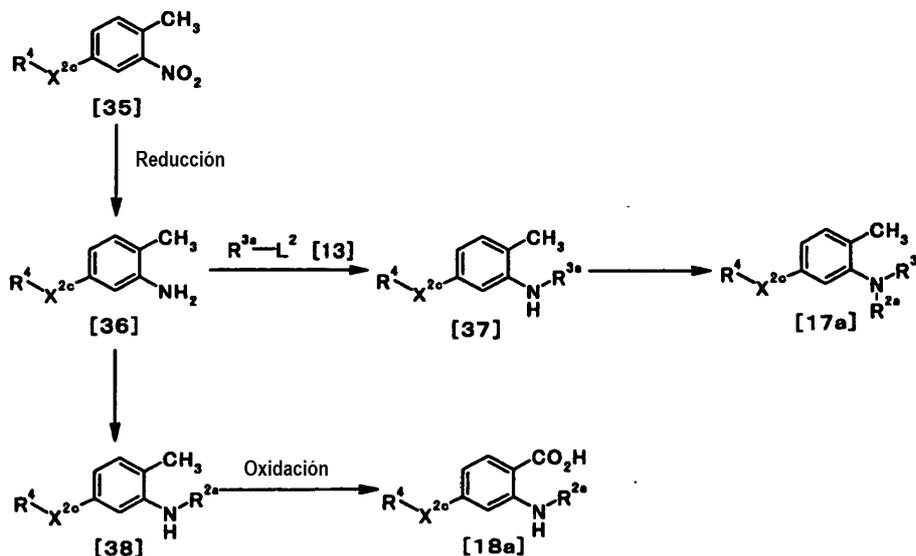
(J-1)

- 5 El compuesto de fórmula general [34] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [32] con el compuesto de fórmula general [33] de acuerdo con el proceso de fabricación (7-1).

(J-2)

- 10 El compuesto de fórmula general [15a] puede producirse por la reducción del compuesto de fórmula general [34] de acuerdo con el proceso de fabricación (2-2) o (A-2).

[Proceso de fabricación K]



- 15 en el que  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^4$ ,  $X^{2c}$  y  $L^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general fórmula [35] se conoce, por ejemplo, 1-metil-2-nitro-4-fenoxibenceno. Como un compuesto de general fórmula [36] se conoce, por ejemplo, 3-amino-4-metilbenzofenona.

20 (K-1)

El compuesto de fórmula general [36] puede producirse por la reducción del compuesto de fórmula general [35] de acuerdo con el proceso de fabricación (A-2).

25 (K-2)

El compuesto de fórmula general [37] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [36] con el compuesto de fórmula general [13] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1) o (8-2).

30 (K-3)

El compuesto de fórmula general [17a] puede producirse por la protección del grupo amino del compuesto de fórmula general [37]. Esta reacción puede realizarse por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Página 494-615, 1999, W. Greene, John Wiley & Sons, INC. tercera edición o un método similar. Por ejemplo, en el caso de un grupo protector de tipo amida o de tipo uretano, para ser concretos, se da un método usando anhídrido de ácido o haluro de ácido.

En un método usando haluro de ácido, en presencia o ausencia de una base, puede hacerse reaccionar el haluro de ácido deseable y el compuesto de fórmula general [37]. En esta reacción, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [37], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Para un haluro de ácido usado en esta reacción, se dan, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, acetyl cloruro de trimetilo, metoxi cloruro de metilo, cloruro de benciloximetilo o carbonil cloruro de benciloximetilo. La cantidad de haluro de ácido usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [37], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles. Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 170 °C durante 1 minuto a 24 horas.

En un método usando anhídrido de ácido, en presencia o ausencia de una base, puede hacerse reaccionar un anhídrido de ácido deseable y el compuesto de fórmula general [37].

En esta reacción, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y estos pueden mezclarse y usarse.

Para la base usada en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, y una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina. La cantidad de base usada puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [37], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Para un anhídrido de ácido usado en esta reacción, se da, por ejemplo, anhídrido acético, ácido tricloroacético anhidro o dicarbonato de di-terc-butilo. La cantidad de anhídrido de ácido usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [37], y puede ser preferiblemente 1-5 veces por moles.

Esta reacción normalmente puede realizarse de 0 °C a 170 °C durante 1 minuto a 24 horas.

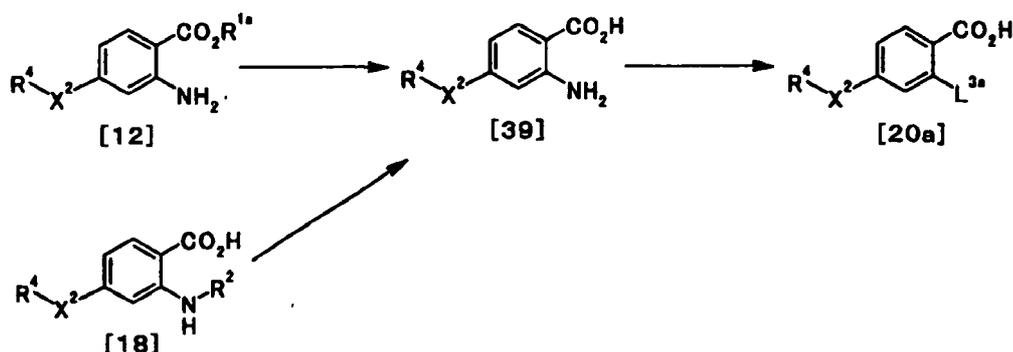
(K-4)

El compuesto de fórmula general [38] puede producirse por la protección de un grupo amino del compuesto de fórmula general [36] de acuerdo con el proceso de fabricación (K-3).

(K-5)

El compuesto de fórmula general [18a] puede producirse mediante la oxidación del compuesto de fórmula general [38] de acuerdo con el proceso de fabricación 11.

[Proceso de fabricación L]



en el que  $L^{3a}$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo;  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $X^2$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

(L-1)

El compuesto de fórmula general [39] puede producirse por desprotección del compuesto de fórmula general [12] de acuerdo con el proceso de fabricación (14-1).

(L-2)

El compuesto de fórmula general [39] puede producirse por desprotección del compuesto de fórmula general [18] de acuerdo con el proceso de fabricación (14-1) o (14-2).

5

(L-3)

El compuesto de fórmula general [20a] puede producirse haciendo reaccionar un haluro de metal deseable después de la diazotización del compuesto de fórmula general [39] mediante el uso de nitrito.

10

La sal de diazonio del compuesto de fórmula general [39] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [39] con nitrito en presencia de ácido.

15

En esta reacción, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; éteres, tales como dioxano y tetrahidrofurano; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, y estos pueden mezclarse y usarse.

20

Para un ácido usado en esta reacción, si se desea, se dan, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido bromhídrico. La cantidad de ácido usado puede ser 1-50 veces por moles por el compuesto de fórmula general [39], y puede ser preferiblemente 1-10 veces por moles.

25

Para el nitrito usado en esta reacción se dan, por ejemplo, nitrito sódico y nitrito potásico. La cantidad de nitrito usado puede ser 1-2 veces por moles por el compuesto de fórmula general [39], y puede ser preferiblemente 1-1,5 veces por moles.

Esta reacción puede realizarse normalmente de -10 °C a 15 °C durante 1 minuto a 24 horas.

30

El compuesto de fórmula general [20a] puede producirse haciendo reaccionar la sal de diazonio del compuesto de fórmula general [39] con un haluro metálico.

En esta reacción, para el disolvente usado, si no afecta adversamente a la reacción, se dan, pero sin limitación, particularmente, por ejemplo, agua; éteres, tales como dioxano y tetrahidrofurano; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, y estos pueden mezclarse y usarse.

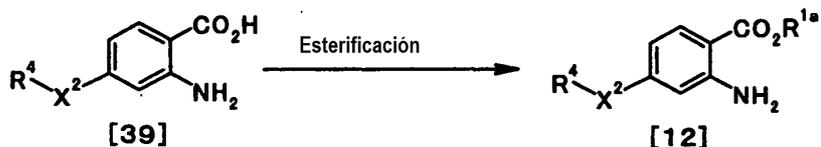
35

Para un haluro metálico usado en esta reacción se dan, por ejemplo, cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) o yoduro potásico. La cantidad de haluro de metal usado puede ser 1-10 veces por moles por la sal de diazonio del compuesto de fórmula general [39], y puede ser preferiblemente 1-3 veces por moles.

40

Esta reacción normalmente puede realizarse de -10 °C a 80 °C durante 1 minuto a 24 horas.

[Proceso de fabricación M]

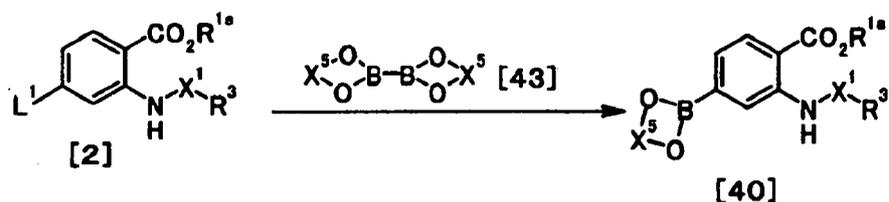


en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

45

El compuesto de fórmula general [12] puede producirse por la esterificación del compuesto de fórmula general [39] de acuerdo con el proceso de fabricación (A-1).

[Proceso de fabricación N]



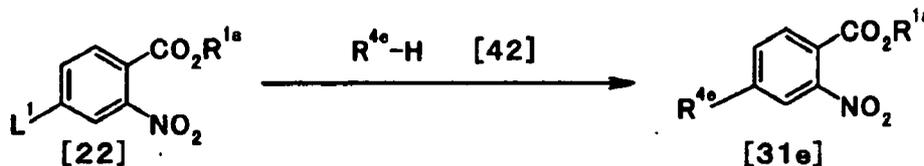
50

en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>5</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Como un compuesto de general formula [43] se conocen, por ejemplo, tales como bis(pinacolato)diboro, bis(neopentilglicolato)diboro y bis(hexilenglicolato)diboro.

El compuesto de fórmula general [40] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] con el compuesto de fórmula general [43] de acuerdo con el proceso de fabricación 1,

[Proceso de fabricación O]



5 en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>4e</sup> y L<sup>1</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula general [31e] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [22] con el compuesto de fórmula general [42] de acuerdo con el proceso de fabricación (8-1).

10 En los compuestos usados en los procesos de producción que se han mencionado anteriormente, compuestos, que pueden estar en forma de una sal, pueden usarse como una sal. Los ejemplos de aquellas sales incluyen sales que son similares a las sales del compuesto de fórmula general [1].

15 Cuando hay cualquier isómero (por ejemplo, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o similar) para los compuestos en los procesos de producción que se han mencionado anteriormente, también pueden usarse estos isómeros. Además, cuando hay solvatos, hidratos y diversos tipos de cristales, pueden usarse estos solvatos, hidratos y diversos tipos de cristales. Además, cuando los compuestos usados en el proceso de producción que se ha mencionado anteriormente tienen un grupo que puede estar protegido, por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, estos grupos pueden protegerse con grupos protectores habituales a priori, y estos grupos protectores pueden separarse por métodos bien conocidos *per se* después de la reacción.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se usan como un fármaco, se deben mezclar adecuadamente con los adyuvantes farmacológicos que se usan habitualmente para las preparaciones, tales como excipientes, vehículos y diluyentes. Pueden administrarse por vía oral o parenteral en formas tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, soluciones, preparaciones en polvo, supositorios, colirios, gotas nasales, gotas óticas, parches, pomadas o inyecciones. El método de administración, la dosificación y los tiempos de administración se pueden seleccionar adecuadamente de acuerdo con la edad, el peso y las condiciones del paciente. Normalmente, se pueden administrar de 0,01 a 1000 mg/kg por día a un adulto, por vía oral o parenteral (por ejemplo, inyección, administración intravenosa y administración intrarrectal) de una vez o divididos en varias veces.

25 La utilidad de algunos compuestos representativos de la presente invención se describe en los siguientes ejemplos de ensayo

35 Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de inhibición de la producción de la MMP-13

40 Se suspendieron 6,8 x 10<sup>3</sup> células de la línea celular SW1353 derivada de cartílago humano en 100 µl de medio de Eagle modificado por Dulbecco al que se añadió un 10% de suero bovino fetal, se distribuyeron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 3 días. Después, el medio de cultivo se cambió a medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía un 0,2% de hidrolizado de lactoalbúmina y las células se cultivaron durante 6 horas, se añadieron los compuestos de ensayo y después se añadió IL-1β hasta obtener una concentración final de 10 ng/ml 1 hora más tarde. El sobrenadante se recogió 16 horas después de la estimulación y se determinó la cantidad de MMP-13 en el sobrenadante de cultivo con un kit ELISA (Amersham). La tasa de inhibición se calculó a partir de la cantidad de MMP-13 en presencia del compuesto de ensayo, asumiendo que la cantidad de MMP-13 en ausencia del compuesto de ensayo era del 100%.

45 Los resultados se muestran en la Tabla 6

[Tabla 6]

Ejemplo N°	Tasa de inhibición (%) a 30 µmol/l	Ejemplo N°	Tasa de inhibición (%) a 30 mol/l
3	53	190	97
7	95	191	97
9	93	199	97
11	62	200	97
12	75	209	82
13	95	214	98
15	91	220	98

50

Ejemplo N°	Tasa de inhibición (%) a 30 µmol/l	Ejemplo N°	Tasa de inhibición (%) a 30 mol/l
37	92	222	98
38	97	225	98
43	93	234	97
45	73	237	97
46	93	243	97
48	85	248	84
49	85	252	96
52	77	259	96
63	67	262	80
67	67	271	97
69	94	273	83
81	97	280	90
87	97	286	96
91	53	290	98
126	94	293	87
132	95	329	96
140	93	331	97
160	93	340	97
166	92	343	98
169	97	350	91
170	97	360	97
172	97	362	97
173	97	363	96
181	97	372	97
185	79		

#### Ejemplo de ensayo 2: Artritis inducida por colágeno tipo II en Ratones

- 5 Se usaron ratones machos DBA/1J de ocho semanas de edad (Charles River Laboratories Japan Inc.). Se preparó una emulsión añadiendo 4 mg/ml de colágeno bovino tipo II (Collagen Gijutsu Kenshukai) disueltos en 0,01 mol/l de solución acuosa de ácido acético y una cantidad igual de adyuvante completo de Freund (Chondorex) que contenía 1 mg/ml de bacilo tuberculoso inactivado, y se inyectaron 0,1 ml de la misma intradérmicamente en la base de la cola. Se realizó un tratamiento similar el día 21 para causar artritis. El compuesto de ensayo se suspendió en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%, y se administraron 10 mg/kg por vía oral una vez al día desde el día 21 hasta el día 35. En el grupo de control, se administró la solución acuosa de metilcelulosa al 5% de la misma manera. La gravedad de la artritis se estimó puntuando con cero puntos al animal sin cambios; con un punto para un animal con hinchazón en las articulaciones de uno o dos dedos o ligera hinchazón solo en las articulaciones carpiana o tarsiana; con dos puntos para un animal con hinchazón severa en las articulaciones carpiana o tarsiana o con hinchazón en tres o más articulaciones de los dedos; con tres puntos para un animal con hinchazón severa a lo largo de toda la extremidad delantera o la extremidad trasera, siendo así de 12 puntos el máximo de puntuación de artritis en las 4 extremidades. El grado de destrucción ósea se estimó por fotografías de rayos X de las 4 extremidades el día 36 observando las articulaciones interfalangianas del segundo al quinto dedo, las articulaciones metacarpofalangianas y metatarsofalangianas del primer al quinto dedo, las partes carpianas o tarsianas, el hueso calcáneo y puntuando con 0 o 0,5 puntos de acuerdo con la ausencia o presencia de imagen osteoporótica en la articulación y alrededores, con 0 puntos para la imagen del hueso sin cambios, con un punto para la imagen del hueso parcialmente destruido, con 2 puntos para la imagen del hueso completamente destruido, siendo así de 105 puntos el máximo de puntuación de destrucción ósea en las cuatro extremidades. La tasa de inhibición se determinó por la siguiente expresión.

$$\text{Relación inhibidora (\%)} = 100 - \left( \frac{\text{la puntuación de un compuesto de ensayo en el grupo tratado}}{\text{la puntuación del grupo control}} \right) \times 100$$

El compuesto mostrado en el Ejemplo 38 presentó una acción inhibidora de la artritis y la destrucción ósea.

#### [Ejemplos]

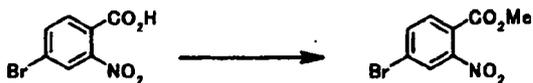
A continuación en este documento, la presente invención se describe a modo de Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos.

La proporción de mezcla en el eluyente es una proporción en volumen. A menos que se indique otra cosa, el vehículo en la cromatografía en columna sobre gel de sílice es B.W. Silica gel, BW-127ZH, fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., y el vehículo en la cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice es ODS-AM12S05-2520WT de YMC Co., Ltd.

Cada uno de los símbolos usados en cada Ejemplo tiene el siguiente significado.

Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, <sup>1</sup>Bu: terc-butilo, Bz: benzoilo, Et: etilo, Me: metilo, DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado

## Ejemplo de Referencia 1



5

A 40 ml de acetona en una solución de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico 4,0 g se le añadieron carbonato potásico, 3,4 g, y dimetilsulfato, 2,3 ml, a temperatura ambiente, y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo, 4,1 g de un sólido de color blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

3,97 (3H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 2



20

A una solución en 50 ml de N,N-dimetilacetamida de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico, 5,0 g, se le añadieron 41 g de carbonato potásico, 4,6 g de cloruro de benciltrietilamonio y 69 ml de 2-bromo-2-metilpropano a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 12 ml de 2-bromo-2-metilpropano y se agitó a 55 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,0 g de un sólido de color blanco.

25

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

1,55 (9H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,9 Hz).

## 35 Ejemplo de referencia 3



Se añadieron 2,6 g de polvo de hierro a una solución mixta en 20 ml de metanol y 20 ml de ácido acético de 4,0 g de 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar 2-amino-4-bromobenzoato de metilo, 2,0 g de un sólido de color blanco.

40

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

3,89 (3H, s), 4,20 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz).

## 50 Ejemplo de referencia 4

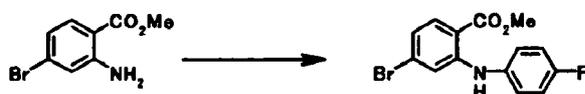


Se añadieron 3,0 g de polvo de hierro a una solución mixta en 28 ml de metanol y 28 ml de ácido acético de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 5,5 g, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar 2-amino-4-bromobenzoato de terc-butilo, 4,3 g de aceite de color amarillo pálido.

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,52 (9H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 6,78 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 5

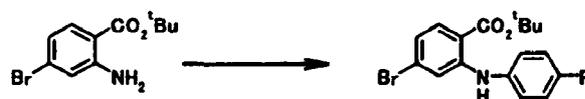


15 A una solución en 12 ml de tolueno de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo, 1,2 g, se le añadieron 1-fluoro-4-yodobenceno, 1,5 ml, carbonato de cesio, 3,4 g, 12 mg de acetato de paladio y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 32 mg, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 12 mg de acetato de paladio y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 32 mg, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,20 g de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30 3,86 (3H, s), 6,94 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,24-7,35 (4H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,27 (1H, s).

Ejemplo de referencia 6



35 A una solución en 15 ml de tolueno de 2-amino-4-bromobenzoato de terc-butilo, 1,0 g se le añadieron 1-fluoro-4-yodobenceno, 0,85 ml, carbonato de cesio, 3,6 g, 8 mg de acetato de paladio y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 23 mg a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 8 mg de acetato de paladio y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 23 mg, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,55 g de aceite de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

50 1,56 (9H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23-7,35 (4H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,34 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 7



5 A una solución mixta en etilenglicol dimetil éter, 50 ml, y agua, 15 ml, de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 5,0 g se le añadieron pinacol éster del ácido vinilborónico, 2,7 ml, carbonato potásico, 2,3 g y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), 0,80 g, a temperatura ambiente secuencialmente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron tolueno y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 3,4 g de aceite de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 1,56 (9H, s), 5,34 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,81 (1H, d, J = 17,7 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 17,7, 11,0 Hz), 6,94-6,96 (1H, m), 7,06-7,07 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,31 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 8

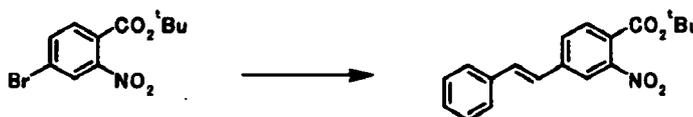


20 A una solución en 70 ml de tolueno de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 8,8 g, se le añadieron 4,3 g de ácido fenilborónico, 6,1 g de hidrogenocarbonato sódico, 26 ml de etanol, 13 ml de agua y 1,7 g de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente secuencialmente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar 2-nitro-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 7,8 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 1,52 (9H, s), 7,47-7,56 (3H, m), 7,81-7,83 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 9



35 A una solución en 48 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 6,0 g, se le 2,7 ml de añadieron secuencialmente estireno, 2,5 g de acetato sódico, 3,2 g de bromuro de tetrabutilamonio y 0,22 g acetato de paladio, se calentó y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,45 ml de estireno y 0,22 g de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-nitro-4-((E)-2-fenilvinil)benzoato de terc-butilo, 3,8 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

50 1,51 (9H, s), 7,33-7,45 (4H, m), 7,59 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,23 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 10



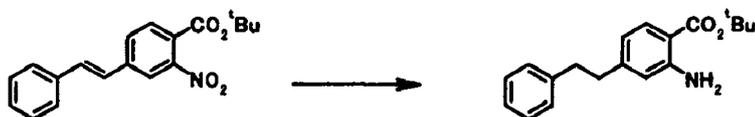
A una suspensión en 38 ml de metanol y ácido acético, 38 ml, de 2-nitro-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 7,5 g, se le añadieron 4,2 g de polvo de hierro a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora.

- 5 Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 3,3 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 15 1,55 (9H, s), 6,64-6,68 (2H, ancho), 6,81 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,7$  Hz), 7,03 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,39-7,49 (3H, m), 7,60 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,72 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

## Ejemplo de referencia 11

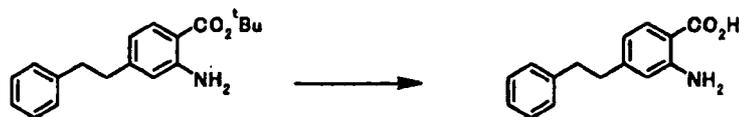


- 20 A una solución mixta en 56 ml de metanol y acetato de etilo, 56 ml, de 2-nitro-4-((E)-2-fenilvinil)benzoato de terc-butilo, 3,7 g, se le añadieron 0,74 g de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 2-amino-4-fenetil benzoato de terc-butilo 3,4 g de un sólido de color blanco.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,58 (9H, s), 2,79-2,91 (4H, m), 5,63 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,47 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 7,17-7,21 (3H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,72 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz).

## 30 Ejemplo de referencia 12



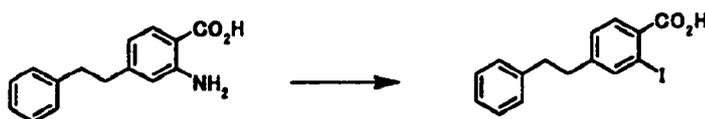
Se agitó una solución en 1,0 ml de ácido trifluoroacético de 2-amino-4-fenetil benzoato de terc-butilo, 50 mg, a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,4 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-amino-4-fenetilbenzoico, 30 mg de un sólido de color blanco.

- 35

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 40 2,73-2,86 (4H, m), 6,41 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,58 (1H, s), 7,15-7,29 (5H, m), 7,59 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz).

## Ejemplo de referencia 13



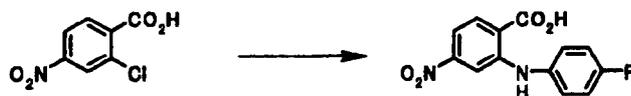
- 45 A una suspensión de 17 ml de ácido acético, 17 ml de agua y 2,1 ml de ácido clorhídrico de 1,7 g de ácido 2-amino-4-fenetilbenzoico, se le añadió una solución en 3,0 ml de agua de nitrito sódico, 0,58 g, a 4 °C, y se agitó a la misma

temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución en 20 ml de agua de yoduro potásico, 2,3 g, a 4 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, y se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 66:33:1] para dar ácido 2-yodo-4-fenetilbenzoico, 1,5 g de un sólido de color amarillo.

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,88 (4H, s), 7,16-7,30 (5H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,3 Hz), 13,01-13,29 (1H, ancho).

15 Ejemplo de referencia 14



A una solución en 150 ml de N,N-dimetilacetamida de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico, 30 g, se le añadieron 29 ml de 4-fluoroanilina, 2,8 g de polvo de cobre, 5,3 g de cloruro de cobre (I) y 33 ml de N-metilmorfolina a temperatura ambiente, y se agitó de 110 °C a 120 °C durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico, 700 ml, y acetato de etilo, 700 ml. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-nitrobenzoico, 9,7 g de un sólido de color rojo.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,26-7,33 (2H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,69 (1H, s).

30 Ejemplo de referencia 15



A una solución en 15 ml de N,N-dimetilacetamida de ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-nitrobenzoico, 1,0 g, se le añadieron carbonato potásico, 9,9 g, cloruro de benciltriethylamonio, 0,82 g, y 2-bromo-2-metilpropano, 21 ml, a temperatura ambiente, y se agitó a 55 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 21 ml de 2-bromo-2-metilpropano, y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con agua y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 8:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-nitrobenzoato de terc-butilo, 1,1 g de un aceite de color rojo.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

45 1,59 (9H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,44 (1H, s).

Ejemplo de referencia 16



50 A una solución mixta en 5,0 ml de metanol y acetato de etilo, 5,0 ml, de 2-(4-fluoroanilino)-4-nitrobenzoato de terc-butilo, 1,0 g, se le añadió paladio al 5%-carbono 0,20 g, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La materia insoluble se filtró, el disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-amino-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,90 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

1,51 (9H, s), 5,78-5,82 (2H, ancho), 5,97 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,16-7,26 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,43 (1H, s).

5

Ejemplo de referencia 17



A una solución en 5 ml de tolueno de 3-amino-4-metilbenzofenona, 0,50 g, 1-fluoro-4-yodobenceno, 0,30 ml, y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 0,16 g, se le añadieron terc-butóxido sódico, 0,25 g, y un complejo de dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)-diclorometano, 0,077 g, a temperatura ambiente, y se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 3-(4-fluoroanilino)-4-metilbenzofenona, 0,59 g de un aceite de color parduzco-rojo.

10

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

2,33 (3H, s), 6,98-7,00 (4H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,76-7,78 (2H, m).

Ejemplo de referencia 18



20

Se añadieron secuencialmente 79 mg de hidruro sódico al 60% y 0,14 ml de cloruro de acetilo a 5,0 ml de N,N-dimetilformamida en una solución de 3-(4-fluoroanilino)-4-metilbenzofenona, 0,50 g, en refrigeración con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura de hielo, se añadieron secuencialmente 79 mg de hidruro sódico al 60% y 0,14 ml de cloruro de acetilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar N-(5-benzoyl-2-metilfenil)-N-(4-fluorofenil)acetamida, 82 mg de aceite de color naranja.

25

30

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

2,01-2,14 (3H, m), 2,31-2,42 (3H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,44-7,80 (8H, m).

35

Ejemplo de referencia 19



A una solución en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida de fenol, 0,18 g, se le añadieron 0,50 g de carbonato potásico y 0,50 g de 4-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 6:1] para dar 2-nitro-4-(fenoximetil)benzoato de metilo, 0,53 g de aceite incoloro.

40

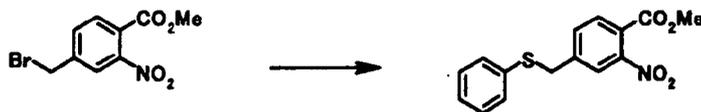
45

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

3,93 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,95-7,03 (3H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,72-7,79 (2H, m), 7,99 (1H, s).

50

## Ejemplo de referencia 20



A una solución en 10 ml de N,N-dimetilformamida de 4-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo, 1,0 g, se le añadieron 1,0 g de carbonato potásico y 0,39 ml de bencenotiol, a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la materia insoluble se filtró, y se le añadió agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-nitro-4-((feniltio)metil)benzoato de metilo, 0,70 g de aceite de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

3,86 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,60-6,74 (5H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz).

## Ejemplo de referencia 21

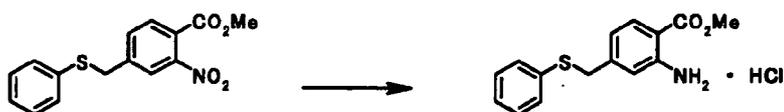


A una solución mixta en 6,6 ml de metanol y ácido acético, 2,0 ml, de 2-nitro-4-(fenoximetil)benzoato de metilo, 0,66 g, se le añadieron 0,38 g de polvo de hierro, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en éter dietílico, 6,6 ml, se le añadieron 0,2 ml de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, y la materia sólida se filtró para dar clorhidrato de 2-amino-4-(fenoximetil)benzoato de metilo, 0,58 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) valor  $\delta$ :

3,78 (3H, s), 4,40-4,80 (2H, ancho), 5,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 6,86 (1H, s), 6,92-7,00 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,71 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz).

## Ejemplo de referencia 22

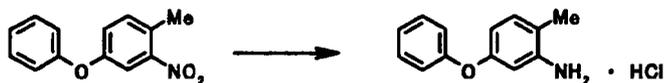


A una solución mixta en 7,0 ml de metanol y ácido acético 2,1 ml de 2-nitro-4-((feniltio)metil)benzoato de metilo, 0,70 g, se le añadieron 0,39 g de polvo de hierro, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 10 ml de éter dietílico, se añadieron 1,2 ml de 1,9 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo en refrigeración con hielo, y la materia sólida se filtró para dar clorhidrato de 2-amino-4-((feniltio)metil)benzoato de metilo, 0,39 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) valor  $\delta$ :

3,76 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,30-4,70 (2H, ancho), 6,55 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz), 6,79 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,26-7,33 (4H, m), 7,62 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz).

## Ejemplo de referencia 23

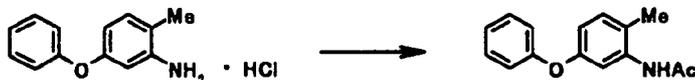


5 A una solución mixta en 57 ml de metanol y ácido acético, 17 ml, de 1-metil-2-nitro-4-fenoxi benceno, 5,7 g, se le añadieron 4,2 g de polvo de hierro, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en éter dietílico, 60 ml, y se le añadieron 2,1 ml de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo. La materia sólida se filtró para dar clorhidrato de 2-metil-5-fenoxianilina 4,7 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 2,27 (3H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,43 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 24

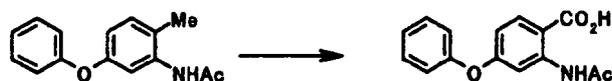


20 A una solución en 5,0 ml de diclorometano de clorhidrato de 2-metil-5-fenoxianilina, 0,50 g, se le añadieron 0,34 ml de piridina y 0,24 ml de anhídrido acético en refrigeración con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar N-(2-metil-5-fenoxifenil)acetamida 0,44 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92-6,98 (1H, ancho), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,06-7,13 (2H, m), 7,32 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 25



35 A una suspensión de 2-metil-2-propanol, 10 ml, y agua, 20 ml, de N-(2-metil-5-fenoxifenil)acetamida, 1,1 g, se le añadieron permanganato potásico, 1,4 g, y sulfato de magnesio anhidro, 2,7 g, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,72 g de permanganato potásico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,72 g de permanganato potásico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,36 g de permanganato potásico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 5 ml de etanol, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(acetamido)-4-fenoxibenzoico, 0,88 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

50 2,11 (3H, s), 6,68 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,29 (1H, s), 13,40-13,58 (1H, ancho).

Ejemplo de referencia 26

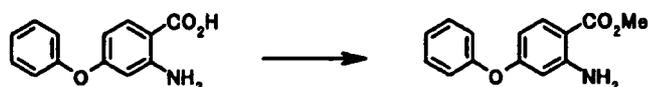


Una suspensión de hidrazina monohidrato, 5,0 ml, de ácido 2-(acetamido)-4-fenoxibenzoico, 1,5 g, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 10 ml de ácido acético, acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-amino-4-fenoxibenzoico, 1,2 g de un sólido de color blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 6,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,06-7,09 (2H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz).

15 Ejemplo de referencia 27

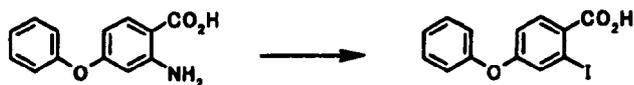


A una solución en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida de ácido 2-amino-4-fenoxibenzoico, 0,40 g, se le añadieron 0,29 g de carbonato potásico y 0,20 ml de sulfato de dimetilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-amino-4-fenoxibenzoato de metilo, 0,33 g de aceite incoloro.

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,76 (3H, s), 6,16 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,76 (2H, s), 7,08-7,12 (2H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,9 Hz).

30 Ejemplo de referencia 28



A una suspensión de agua, 6,0 ml, ácido acético, 10 ml, y ácido sulfúrico concentrado, 0,95 ml, de ácido 2-amino-4-fenoxibenzoico, 2,0 g, se le añadieron 2,0 ml de agua en una solución de nitrito sódico, 0,66 g, a 4 °C, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 30 ml de agua en una solución de yoduro potásico, 3,2 g, a la misma temperatura, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 80:20:1] para dar ácido 2-yodo-4-fenoxibenzoico, 1,6 g de un sólido de color rojo.

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

6,98 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz).

45 Ejemplo de referencia 29



A una suspensión en 20 ml de tolueno de ácido 4-fluorofenilborónico, 1,4 g, acetato de cobre (II) anhidro, 0,35 g, y ácido mirístico, 0,89 g, se le añadieron 0,76 ml de 2,6-lutidina, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos.

A la mezcla de reacción se le añadieron 1,8 g de 2-amino-4-yodobenzoato de metilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,45 g de ácido 4-fluorofenilborónico y 0,35 g de acetato de cobre (II) anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-yodobenzoato de metilo, 0,63 g de un sólido de color amarillo pálido.

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

3,89 (3H, s), 7,03-7,11 (3H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,34 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 9,32 (1H, s).

Ejemplo de referencia 30



15 A una suspensión en 30 ml de tolueno de 2-yodo-4-metoxibenzoato de metilo, 2,7 g, rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 58 mg, 20 mg de acetato de paladio, y carbonato de cesio, 6,0 g, se le añadieron 1,3 ml de 4-fluoroanilina, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-metoxibenzoato de metilo 2,2 g de un sólido de color blanco.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

3,73 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,29 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz), 6,48 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 9,47 (1H, s).

30 Ejemplo de referencia 31



35 Se añadieron 2,2 g de 2-(4-fluoroanilino)-4-metoxibenzoato de metilo a 24 ml de 1,0 mol/l de tribromuro de boro/diclorometano, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-hidroxibenzoato de metilo, 0,60 g de un sólido de color púrpura.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

3,87 (3H, s), 5,04-5,18 (1H, ancho), 6,19 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz), 6,40 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 9,46 (1H, s).

45 Ejemplo de referencia 32



A una solución en 20 ml de tolueno de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 2,0 g, se le añadieron secuencialmente 6,0 ml de etanol, 3,0 ml de agua, 1,2 g de ácido 3-clorofenilborónico, 1,7 g de carbonato sódico y 0,23 g de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una

solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-(3-clorofenil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 0,70 g de un sólido de color blanco.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,52 (9H, s), 7,53-7,59 (2H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 7,89-7,95 (2H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,6 Hz).

10 Ejemplo de referencia 33

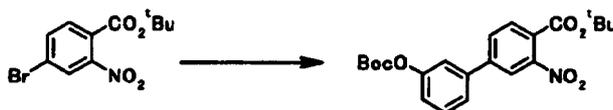


15 A una solución en 24 ml de tolueno de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,0 g, se le añadieron 9,0 ml de etanol, 4,5 ml de agua, 2,6 g de ácido 4-N-(metanosulfonamida)fenilborónico, 2,1 g de hidrogenocarbonato sódico y 0,57 g de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. Después de que la materia insoluble se filtrara, la capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron hexano y diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar 4-(4-N-(metanosulfonamido)fenil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,9 g de un sólido de color blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

25 1,51 (9H, s), 3,06 (3H, s), 7,32-7,37 (2H, m), 7,79-7,84 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,02-10,08 (1H, ancho).

Ejemplo de referencia 34

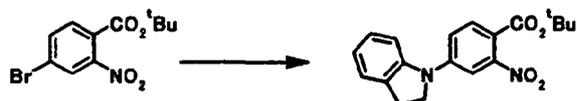


30 A una solución en 24 ml de tolueno de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,0 g, se le añadieron secuencialmente 9,0 ml de etanol, 4,5 ml de agua, 3,8 g de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil carbonato de terc-butilo, 2,1 g de hidrogenocarbonato sódico y 0,57 g de *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. Después de que la materia insoluble se filtrara, la capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para dar 4-(3-(terc-butoxicarbonil)oxifenil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,6 g de aceite de color amarillo.

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

45 1,51 (9H, s), 1,52 (9H, s), 7,2,9-7,34 (1H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,70-7,76 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 35



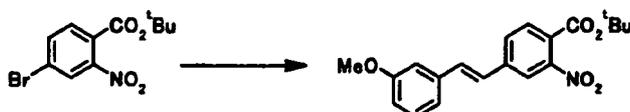
50 A una solución en 30 ml de tolueno de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,0 g, se le añadieron 2,1 ml de indolina, 8,0 g de carbonato de cesio, 0,29 g de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 0,11 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 55 mg acetato de paladio a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se

enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,29 g de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 0,11 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 55 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tolueno, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-(indolin-1-il)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 2,0 g de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 1,48 (9H, s), 3,15 (2H, t, J = 8,4 Hz), 4,04 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,91 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,55 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz)

Ejemplo de referencia 36

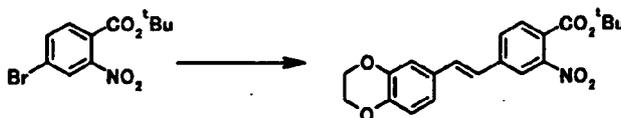


20 A una solución en 5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 0,50 g, se le añadieron 0,37 ml de 3-vinilanisol, 0,47 ml de trietilamina y 0,11 g de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar terc-butyl 4-(E)-2-(3-metoxifenil)vinil-2-nitrobenzoato 0,20 g de un sólido de color amarillo pálido.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,51 (9H, s), 3,81 (3H, s), 6,90-6,94 (1H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, s).

35 Ejemplo de referencia 37



40 A una solución en 24 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,0 g, se le añadieron 2,4 g de 2,3-dihidro-6-vinilbenzo[1,4]dioxina, 4,0 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 0,11 g de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-(E)-2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)vinil-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 1,5 g de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

50 1,50 (9H, s), 4,27 (4H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,11-7,16 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,89-7,93 (1H, m), 8,14 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 38



A una solución mixta en 11 ml de metanol y acetato de etilo, 11 ml, de 4-(3-clorofenil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 1,1 g, se le añadieron 0,33 g de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. Al residuo obtenido se le añadieron secuencialmente 11 ml de ácido acético, 11 ml de metanol y 0,33 g de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara para dar 2-amino-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo, 0,70 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,55 (9H, s), 6,63-6,69 (2H, ancho), 6,83 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,46 (1H, dt, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d t, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 39

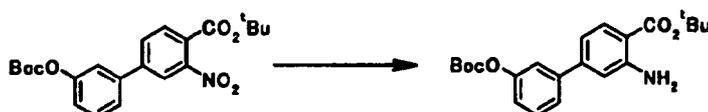


A una suspensión en 19 ml de metanol de 4-(4-N-(metanosulfonamido)fenil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,8 g, se le añadieron secuencialmente 19 ml de ácido acético y 1,6 g de polvo de hierro, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar 2-amino-4-(4-N-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo, 2,8 g de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,54 (9H, s), 3,03 (3H, s), 6,61-6,68 (2H, ancho), 6,79 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,86-9,94 (1H, ancho).

## Ejemplo de referencia 40



A una solución mixta en 18 ml de metanol y 18 ml de acetato de etilo de 4-(3-(terc-butoxicarbonil)oxifenil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 3,5 g, se le añadieron 0,70 g de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara para dar 2-amino-4-(3-(terc-butoxicarbonil)oxifenil)benzoato de terc-butilo, 3,2 g de aceite de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,51 (9H, s), 1,55 (9H, s), 6,64-6,69 (2H, ancho), 6,82 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,24 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz).

## Ejemplo de referencia 41



A una solución mixta en 29 ml de metanol y 29 ml de acetato de etilo de 4-(indolin-1-il)-2-nitrobenzoato de terc-,butilo 1,9 g, se le añadieron 0,58 g de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 8:1] para dar 2-amino-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo, 1,20 g de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

10 1,52 (9H, s), 3,08 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,91 (2H, t, J = 8,3 Hz), 6,45 (1 H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,56-6,63 (2H, ancho), 6,78 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7, 18-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 42



15 A una solución mixta en 22 ml de metanol y 22 ml de acetato de etilo de 4-((E)-2-(3-metoxifenil)vinil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 2,2 g, se le añadieron 0,66 g de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 8:1] para dar 2-amino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo, 1,6 g de aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

25 1,52 (9H, s), 2,72-2,84 (4H, m), 3,72 (3H, s), 6,41 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,46-6,54 (2H, ancho), 6,56-6,59 (1H, m), 6,72-6,80 (3H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo de referencia 43

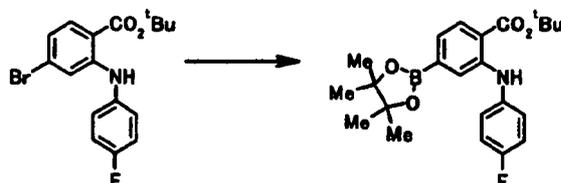


30 A una solución mixta en 15 ml de metanol y 15 ml de acetato de etilo de 4-((E)-2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il)vinil)-2-nitrobenzoato de terc-butilo, 1,5 g, se le añadieron 0,44 g de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-amino-4-((E)-2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)etil)benzoato de terc-butilo, 1,3 g de aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

40 1,52 (9H, s), 2,68-2,72 (4H, m), 4,17-4,21 (4H, m), 6,39 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,47-6,53 (2H, ancho), 6,56 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,63-6,66 (1H, m), 6,69-6,74 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo de referencia 44



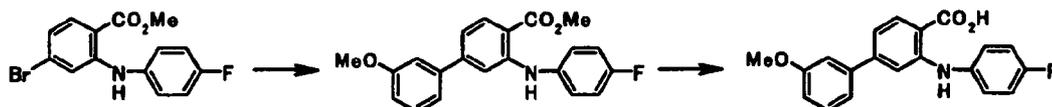
45 A una solución en 12 ml de dioxano de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 1,2 g, se le añadieron secuencialmente 0,97 g de acetato potásico, 1,8 g de bis (pinacolato)diboro y 0,14 g de un complejo de dicloruro de (1,1-bis(difenilfosfino)paladio (II)-diclorometano a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo, 0,86 g de

un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 5 1,25 (12H, s), 1,56 (9H, s), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19-7,30 (4H, m), 7,34 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,18 (1H, s).

Ejemplo 1

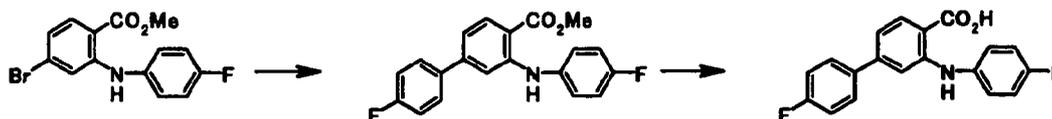


- 10 A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 49 mg de ácido 3-metoxifenilborónico, 57 mg de carbonato sódico y 31 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y 6,0 ml de etanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-metoxifenil)benzoico, 10 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,79 (3H, s), 6,96 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,08 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,34-7,39 (3H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 2

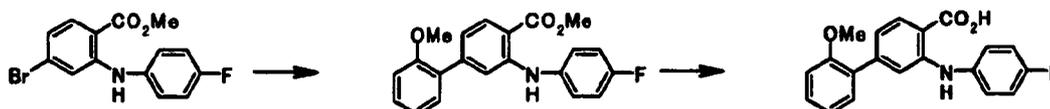


- 30 A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 45 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, 57 mg de carbonato sódico y 31 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 1,0 ml de 1,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y 3,0 ml de etanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, la materia sólida se filtró, y se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube, 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 20:10:1] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-fluorofenil)benzoico, 7,8 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,32 (5H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,60-9,75 (1H, ancho), 13,00-13,30 (1H, ancho).

Ejemplo 3



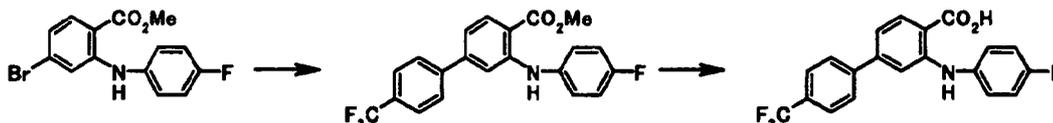
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2.

- 50 ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metoxifenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,78 (3H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-7,37 (7H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,52-9,63 (1H, ancho), 12,98-13,10 (1H, ancho).

## Ejemplo 4



5 A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 62 mg de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico, 57 mg de carbonato sódico y 31 mg de bis(acetato) trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y 6,0 ml de etanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 mol/l de ácido clorhídrico. La materia sólida se filtró, se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)benzoico, 18 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,37-7,40 (2H, m), 7,80 (4H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,64 (1H, s).

## Ejemplo 5-8

Los compuestos mostrados en la Tabla 7 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 4.

[Tabla 7]

Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
5		7	
6		8	

Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,92 (1H, dt, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,16-7,23 (4H, m), 7,32-7,36 (3H, m), 7,56 (1H, td, J = 8,6, 6,7 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,60 (1H, s), 13,06-13,29 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-(trifluorometil)fenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,12 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,87-7,88 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,64 (1H, s).

Ácido 4-(benzo-1,3-dioxol-5-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

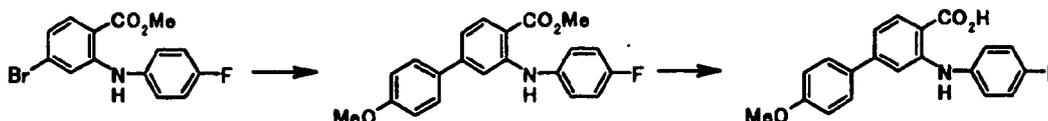
6,05 (2H, s), 6, 97-7,00 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,60 (1H, s).

Ácido 4-(benzofuran-2-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,25-7,30 (3H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 7,66-7,67 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,67 (1H, s).

Ejemplo 9

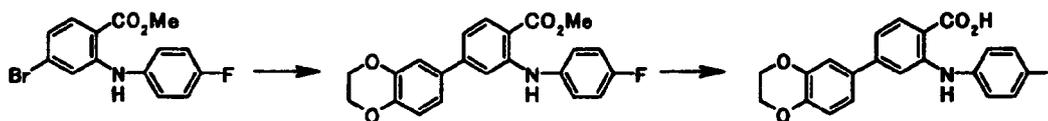


A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 66 mg de ácido 4-metoxifenilborónico, 69 mg de carbonato sódico y 31 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó con aplicación de presión a 160 °C durante 5 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se agitó con aplicación de presión a 180 °C durante 5 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se agitó con aplicación de presión a 200 °C durante 5 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se agitó con aplicación de presión a 220 °C durante 5 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y 0,5 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y 4,0 ml de etanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,7 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-metoxifenil)benzoico, 19 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,78 (3H, s), 6,98-7,03 (3H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s), 12,86-13,25 (1H, ancho).

Ejemplo 10



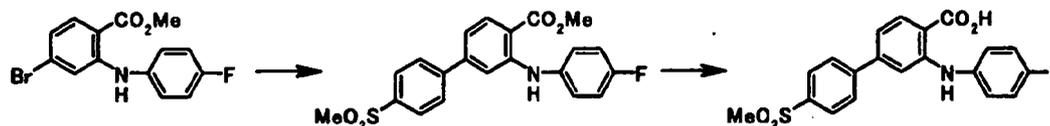
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9.

Ácido 4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

4,26 (4H, s), 6,92 (1H, dd, J = 7,3, 1,5 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,60 (1H, s), 12,93-13,18 (1H, ancho).

Ejemplo 11



A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 86 mg de ácido 4-(metanosulfonyl)fenilborónico, 69 mg de carbonato sódico y 31 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se

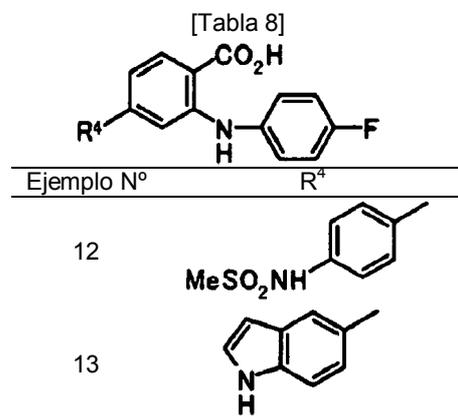
le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y 6,0 ml de etanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 40-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(metanosulfonyl)fenil)benzoico, 28 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,24 (3H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,31 (1 H, s), 7,37-7,40 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,97-8,03 (3H, m), 9,66 (1H, s), 13,11-13,38 (1H, ancho).

Ejemplo 12, 13

Los compuestos mostrados en la Tabla 8 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 11.



Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

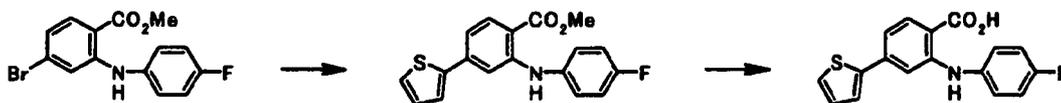
3,02 (3H, s), 7,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,16-7,28 (5H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,91 (1 H, s).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-5-il)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,48 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,29-7,31 (2H, m), 7,36-7,40 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8, 3 Hz), 9,62 (1H, s), 11,20 (1H, s), 12,87-13,10 (1H, ancho).

Ejemplo 14



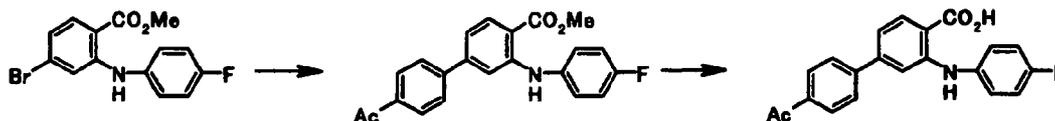
A una solución mixta en 2,0 ml de tolueno, 0,6 ml de etanol y 0,4 ml de agua de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 42 mg de ácido tiofeno-2-borónico, 64 mg de carbonato sódico y 13 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, y se agitó con aplicación de presión a 160 °C durante 5 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y 0,5 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(tiofen-2-il)benzoato de metilo. Se le añadieron 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico a una solución en 7,0 ml de etanol del 2-(4-fluoroanilino)-4-(tiofen-2-il)benzoato de metilo obtenido,

y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(tiofen-2-il)benzoico, 3,5 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,08 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,4$  Hz), 7,13 (1H, dd,  $J = 5,0, 3,6$  Hz), 7,22-7,27 (3H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,49 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz), 7,92 (1 H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,57-9,69 (1H, ancho).

Ejemplo 15



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

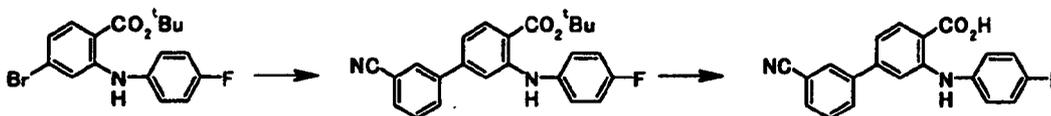
15

Ácido 4-(4-Acetilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,60 (3H, s), 7,11 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 7,21-7,25 (2H, m), 7,31 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,37-7,40 (2H, m), 7,72 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,00-8,03 (3H, m), 9,59-9,74 (1H, ancho).

Ejemplo 16



25 A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 80 mg, se le añadieron 48 mg de ácido 3-cianofenil borónico, 58 mg de carbonato sódico y 7 mg de di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 19 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 7 mg de di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 30 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida.

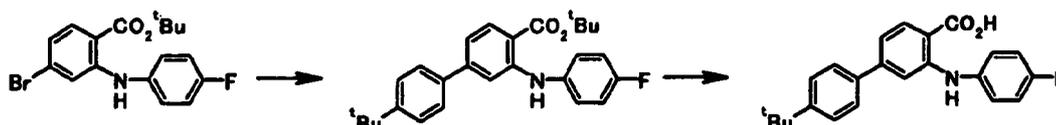
35 El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-(3-cianofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

40 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 4-(3-cianofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(3-cianofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 13 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

45 7,11 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,31 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,66 (1H, dd,  $J = 7,8, 7,7$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,09 (1H, s), 9,66 (1H, s), 13,10-13,35 (1H, ancho).

Ejemplo 17



50

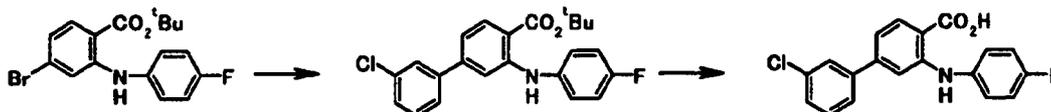
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16.

Ácido 4-(4-(terc-butil)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 5 1,29 (9H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,19-7,26 (3H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,44-7,52 (4H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,61 (1H, s), 13,07 (1H, s).

Ejemplo 18



- 10 A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 80 mg, se le añadieron 51 mg de ácido 3-clorofenilborónico, 58 mg de carbonato sódico y 7 mg de di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 19 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 7 mg de di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 30 horas.
- 15 de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-(3-clorofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.
- 20

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 4-(3-clorofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 70-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-(3-clorofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 19 mg de un sólido de color amarillo pálido.

25

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 30 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,28 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,34-7,42 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,53 (1H, dt, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,63 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,64 (1H, s), 13,05-13,30 (1H, ancho).

Ejemplo 19-22

- 35 Los compuestos mostrados en la Tabla 9 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 18.

[Tabla 9]

Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
19		21	
20		22	

- 40 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metilfenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 45 2,21 (3H, s), 6,73 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,88 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,14-7,35 (8H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,59 (1H, s), 13,00-13,15 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-metilfenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 50

2,33 (3H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,29 (5H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,61 (1 H, s), 12,90-13,25 (1H, ancho).

Ácido 4-(4-cianofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

5

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,11 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,18-7,27 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,34-7,42 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 9,65 (1H, s), 13,00-13,50 (1H, ancho).

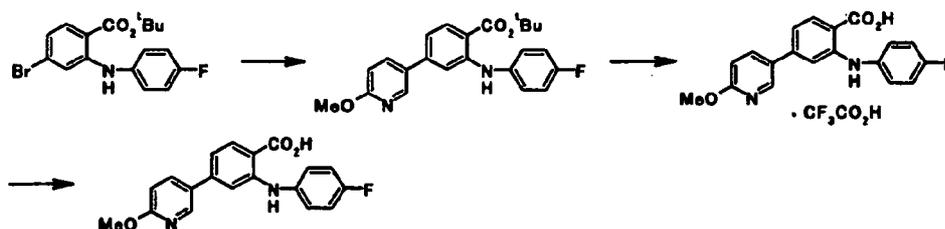
10

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-hidroxifenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 6,78 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,91 (1H, t, J = 1,9 Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,18-7,28 (4H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,56 (1H, s), 9,59 (1H, s), 12, 95-13,20 (1H, ancho).

Ejemplo 23



20 A una solución en 2,5 ml de N, N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 63 mg de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico, 72 mg de carbonato sódico y 8 mg de di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 15 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 21 mg de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico y 8 mg de di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C

25 durante 36 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metoxipiridin-5-il)benzoato de terc-butilo.

30

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metoxipiridin-5-il)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 55-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar trifluoroacetato del ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metoxipiridin-5-il)benzoico.

35

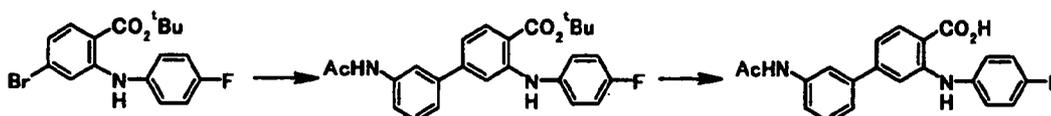
Se añadieron acetato de etilo y agua al trifluoroacetato del ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metoxipiridin-5-il)benzoico, y se ajustó a pH 6,0 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-metoxipiridin-5-il)benzoico, 15 mg de un sólido de color amarillo pálido.

40

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,88 (3H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,66 (1H, s), 12,90-13,30 (1H, ancho).

50 Ejemplo 24



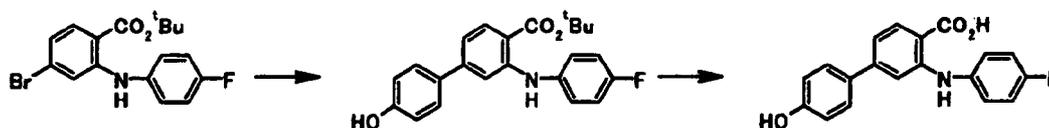
A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 98 mg de ácido 3-(acetamido)fenilborónico, 72 mg de carbonato sódico y 3,2 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 4-(3-(acetamido)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 4-(3-(acetamido)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(3-(acetamido)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 32 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,05 (3H, s), 6,99 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,19-7,28 (4H, m), 7,32-7,41 (3H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,77 (1H, s), 7,98 (1H, d,  $J = 8, 3$  Hz), 9,62 (1H, s), 10,02 (1H, s), 12,95-13,30 (1H, ancho).

#### Ejemplo 25



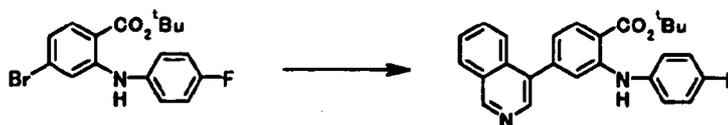
A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 75 mg de ácido 4-hidroxifenilborónico, 72 mg de carbonato sódico y 3,2 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-hidroxifenil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-hidroxifenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 55-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-hidroxifenil)benzoico, 14 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,82 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,98 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz), 7,18-7,27 (3H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,41 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,60 (1H, s), 9,68 (1H, s), 12,85-13,10 (1H, ancho).

#### Ejemplo 26

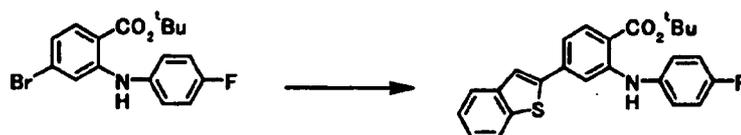


A una solución mixta en 4,0 ml de tolueno, 1,2 ml de etanol y 0,6 ml de agua de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 0,17 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina, 0,12 g de hidrogenocarbonato sódico y 35 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 35 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y se le añadió agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(isoquinolin-4-il)benzoato de terc-butilo, 0,11 g de un sólido de color rojo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,61 (9H, s), 6,96 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,17 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,74 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,82 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,88 (1 H, d,  $J = 8,0$  Hz), 8,02 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 8,21 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,43 (1H, s), 9,34 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Ejemplo 27



10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26.

4-(Benzotiofen-2-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

15 1,63 (9H, s), 7,05 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,8$  Hz), 7,07-7,13 (2H, m), 7,24-7,37 (4H, m), 7,40 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,50 (1H, s), 7,73-7,81 (2H, m), 7,95 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 9,54 (1H, s).

Ejemplo 28



20 Una solución en 3,0 ml de ácido trifluoroacético de 2-(4-fluoroanilino)-4-(isoquinolin-4-il)benzoato de terc-butilo, 110 mg, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se ajustó a pH 6,0 con una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron hexano y diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(isoquinolin-4-il)benzoico, 50 mg de un sólido de color verde pálido.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

35 6,95 (1H, dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,17 (2H, t,  $J = 8,7$  Hz), 7,37-7,40 (2H, m), 7,74 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz), 7,83 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz), 7,90 (1 H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,22 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 8,44 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,67 (1H, s), 13,20-13,26 (1H, ancho).

Ejemplo 29



40 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 28.

Ácido 4-(benzotiofen-2-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

45 7,22 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,33-7,44 (5H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 7,95-8,02 (2H, m), 9,64 (1H, s), 13,05-13,35 (1H, ancho).

## Ejemplo 30



5 A una solución en 1 ml de N,N-dimetilformamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 0,16 g de acetato potásico, 0,15 g de cloruro de tetrabutilamonio, 0,24 ml de ciclopenteno, 3,1 mg de acetato de paladio y 3,6 mg de trifetilfosfina, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:tolueno = 5:1] para dar 4-(2-ciclopenten-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 73 mg de aceite de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

15 1,59 (9H, s), 1,61-1,72 (1H, m), 2,28-2,48 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 5,66-5,70 (1H, m), 5,88-5,92 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,44 (1H, s).

## 20 Ejemplo 31

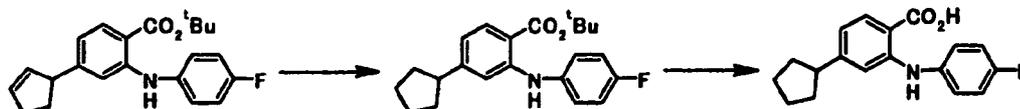


25 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético a 4-(2-ciclopenten-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 27 mg, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(2-ciclopenten-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 22 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 1,52-1,65 (1H, m), 2,24-2,44 (3H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 5,66-5,76 (1H, m), 5,88-5,96 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16-7,31 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,55 (1H, s), 12,75-13,05 (1H, ancho).

## Ejemplo 32



35 A una solución en 2,0 ml de metanol de 4-(2-ciclopenten-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 45 mg, se le añadieron 9 mg de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al residuo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(2-ciclopentil-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 24 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45 1,38-1,52 (2H, m), 1,54-1,76 (4H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16-7,32 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,53 (1H, s), 12,87 (1H, s).

## Ejemplo 33



5 A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilformamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-hidroxibenzoato de metilo, 0,30 g, se le añadieron 0,16 g de carbonato potásico y 0,42 ml de bromuro de ciclohexilo, a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA

10 Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 8:1] para dar 4-(ciclohexiloxi)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 40 mg de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

15 1,22-1,38 (3H, m), 1,41-1,64 (3H, m), 1,70-1,82 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,15-4,20 (1H, m), 6,27 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,44 (1H, s).

## Ejemplo 34



20 Se añadieron 0,25 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a una suspensión de 2,0 ml de 2-propanol de 4-(ciclohexiloxi)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 40 mg, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(ciclohexiloxi)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 8 mg de un sólido de color blanco.

25

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 1,17-1,54 (6H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,57-9,66 (1H, ancho).

## Ejemplo 35



35 A una solución en 7,5 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,50 g, se le añadieron 0,22 ml de 1-fluoro-4-yodobenceno, 1,3 g de carbonato de cesio, 4,3 mg de y 12 mg de acetato de paladio de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 4,3 mg de acetato de paladio y 12 mg de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 13 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,44 g de un aceite de color pardo.

40

45

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

50 1,63 (9H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,03-7,07 (2H, m), 7,24-7,28 (3H, m), 7,32-7,43 (3H, m), 7,48-7,52 (2H,

m), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,52 (1H, s).

## Ejemplo 36



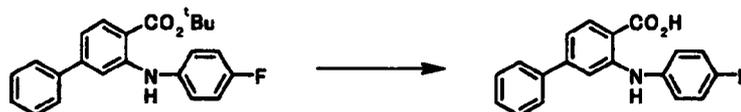
5

A una solución en 10 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 1,0 g, se le añadieron 0,98 ml de 1-fluoro-4-yodobenceno, 2,2 g de carbonato de cesio, 8 mg de acetato de paladio y 21 mg de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 8 mg de acetato de paladio y 21 mg de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,80 g de aceite de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20 1,55 (9H, s), 2,78-2,84 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,04-7,22 (7H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,25 (1H, s).

## Ejemplo 37



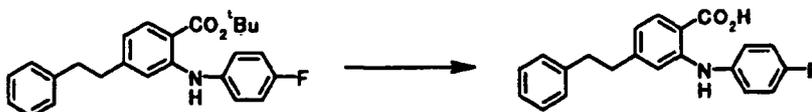
25

Una solución en 9,0 ml de ácido trifluoroacético de 2-(4-fluoroanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,44 g, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró a presión reducida, se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 5,0 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-fenilbenzoico, 0,11 g de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

35 7,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36-7,47 (5H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,63 (1H, s), 13,08-13,14 (1H, ancho).

## Ejemplo 38



40

El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 37.

## Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45 2,77-2,86 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,06-7,22 (7H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,51 (1H, s), 12,88-12,93 (1H, ancho).

50

## Ejemplo 39



Se añadieron 0,24 g de permanganato potásico a una solución mixta en 5,0 ml de piridina y 5,0 ml de agua de N-(5-benzoyl-2-metilfenil)-N-(4-fluorofenil)acetamida, 0,52 g, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,24 g de permanganato potásico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,24 g de permanganato potásico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, además, se le añadieron 0,24 g de permanganato potásico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Después de la mezcla de reacción se enfrió, se le añadió acetato de etilo, se ajustó a pH 2,3 con 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2] para dar ácido 4-benzoyl-2-(N-(4-fluorofenil)acetamido)benzoico, 0,39 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

1,92 (3H, s), 7,15-7,19 (1H, m), 7,31 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,47-7,82 (8H, m), 7,93 (1H, t, J = 8,8 Hz), 13,33-13,39 (1H, ancho).

## Ejemplo 40

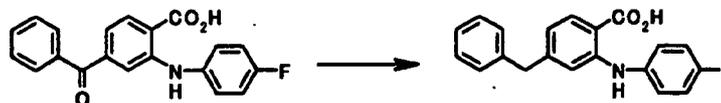


Se añadieron 2,0 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico a una solución en 2,0 ml de dioxano de ácido 4-benzoyl-2-(N-(4-fluorofenil)acetamido)benzoico, 0,39 g, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, y se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol:ácido acético = 20:1:1] para dar ácido 4-benzoyl-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 0,27 g de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,34-7,37 (2H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,56 (1H, s), 13,42-13,52 (1H, ancho).

## Ejemplo 41



A una solución mixta en 1,3 ml de metanol y 1,3 ml de acetato de etilo de ácido 4-benzoyl-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 0,13 g, se le añadió paladio al 5%-carbono 26 mg, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron hexano y diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-bencil-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 85 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,86 (2H, s), 6,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, s), 7,14-7,24 (7H, m), 7,28 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 42



5

A una solución en 0,9 ml de N,N-dimetilformamida de ácido 2-yodo-4-fenoxibenzoico, 45 mg, se le añadieron 27 mg de 4-cloroanilina, 5 mg de polvo de cobre y 0,036 ml de N-metilmorfolina, y se agitó con aplicación de presión a 180 °C durante 15 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 65-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-cloroanilino)-4-fenoxibenzoico, 9 mg de un sólido de color blanco.

10

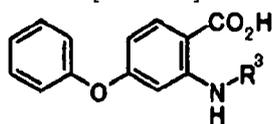
15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,37 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12-7,14 (2H, m), 7,20-7,25 (3H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,41-7,46 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,77 (1H, s), 12,84-13,18 (1H, ancho).

20 Ejemplo 43-47

Los compuestos mostrados en la Tabla 10 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 42.

[Tabla 10]



25

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
43		46	
44		47	
45			

Ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-fenoxibenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30

6,00 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,08-7,10 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,49-9,67 (1H, ancho).

35 Ácido 2-(4-isopropilanilino)-4-fenoxibenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

40

1,18 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,79-2,90 (1H, m), 6,29 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09-7,13 (4H, m), 7,17-7,21 (3H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,71 (1H, s), 12,75-13,03 (1H, ancho).

Ácido 2-(2,4-dimetoxianilino)-4-fenoxibenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,74 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,23 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 6,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,37 (1H, s).

5 Ácido 2-anilino-4-fenoxibenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

10 6,34 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,18-7,22 (3H, m), 7,31 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,78 (1H, s), 12,82-13,07 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-metoxi-2-metilanilino)-4-fenoxibenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,13 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,39 (1H, s), 12,63-12,95 (1H, ancho).

20 Ejemplo 48



A una solución en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida de ácido 2-yodo-4-fenoxibenzoico, 40 mg, se le añadieron 0,027 ml de ciclohexilamina, 3 mg de yoduro de cobre (I), 3 mg de polvo de cobre y 0,040 ml de N-metilmorfolina, y se agitó con aplicación de presión a 180 °C durante 15 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 20:10:1] para dar ácido 2-(ciclohexilamino)-4-fenoxibenzoico, 5 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

35 1,14-1,38 (5H, m), 1,48-1,57 (1H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 3,20-3,40 (1H, ancho), 6,04 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 6,25 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95-8,06 (1H, ancho), 12,35-12,49 (1H, ancho).

Ejemplo 49



40

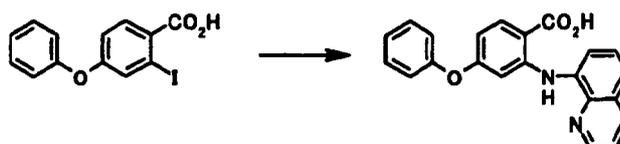
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 48.

Ácido 2-(4-fluorobencilamino)-4-fenoxibenzoico

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

4,34 (2H, s), 6,09-6,12 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,11-7,28 (5H, m), 7,38 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,38-8,48 (1H, ancho), 12,48-12,60 (1H, ancho).

50 Ejemplo 50



A una solución en 8,8 ml de N,N-dimetilformamida de ácido 2-yodo-4-fenoxibenzoico, 0,88 g, se le añadieron 0,75 g de quinolin-8-amina, 0,85 ml de N-metilmorfolina, 0,15 g de yoduro de cobre (I) y 49 mg de polvo de cobre, y se agitó a 90 °C durante 6 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua, se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar ácido 4-fenoxi-2-(quinolin-8-ilamino)benzoico, 0,15 g de un sólido de color amarillo pálido.

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,16-7,20 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,42-7,51 (4H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 8,89 (1H, dd, J = 4,2, 1,7 Hz), 11,07 (1H, s), 12,89-12,96 (1H, ancho).

15

Ejemplo 51



Se añadieron 30 mg de hidruro sódico al 60% a una solución en 2,0 ml de N,N-dimetilformamida de ácido 2-(acetamido)-4-fenoxibenzoico, 0,10 g, a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,092 ml de bromuro de bencilo a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 15 mg de hidruro sódico al 60% a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,022 ml de bromuro de bencilo a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 40:10:1] para dar ácido 2-(N-bencilacetamido)-4-fenoxibenzoico, 0,10 g de aceite incoloro.

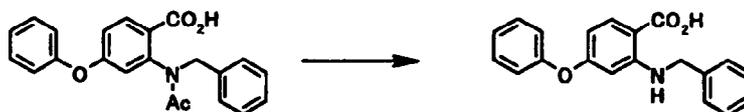
30

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,72 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,42 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,38 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,6 Hz).

35

Ejemplo 52



Una suspensión en 2,0 ml de hidrazina monohidrato de ácido 2-(N-bencilacetamido)-4-fenoxibenzoico, 0,10 g, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 5,0 ml de ácido acético, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 80:20:1] para dar ácido 2-(bencilamino)-4-fenoxibenzoico, 20 mg de un sólido de color blanco.

45

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

4,35 (2H, s), 6,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98-7,00 (2H, m), 7,17-7,27 (4H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,36-8,49 (1H, ancho), 12,32-12,70 (1H, ancho).

50

## Ejemplo 53



- 5 A una solución en 2,0 ml de N,N-dimetilformamida de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 0,093 g de carbonato potásico y 0,080 ml de bromuro de bencilo, a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 2-(bencilamino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,16 g de aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

- 15 1,56 (9H, s), 2,76-2,85 (4H, m), 4,38 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 7,11-7,34 (10H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 8,10-8,17 (1H, ancho).

## Ejemplo 54-55

- 20 Los compuestos mostrados en la Tabla 11 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 53.

[Tabla 11]

Ejemplo N°	$\text{X}^1\text{-R}^3$
54	
55	

- 25 2-(4-fluorobencilamino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

- 30 1,56 (9H, s), 2,78-2,85 (4H, m), 4,34 (2H, s), 6,34 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz), 6,43 (1H, dd,  $J = 8,1,1,4$  Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,24-7,31 (3H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,98-8,26 (1H, ancho).

2-(cinnamilamino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

- 35 1,57 (9H, s), 2,83-2,92 (4H, m), 3,97 (2H, s), 6,29 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,7$  Hz), 6,44 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,47 (1H, s), 6,60 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,15-7,38 (10H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,93 (1H, s).

## Ejemplo 56



- 40 Se añadieron 2,0 ml de ácido trifluoroacético a 2-(bencilamino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,16 g, se agitó a temperatura ambiente 4 horas, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se le añadió tolueno, y el disolvente se

retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(bencilamino)-4-fenetilbenzoico, 0,11 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

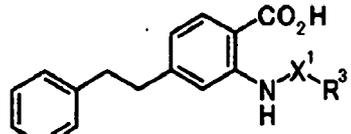
5 2,74-2,81 (4H, m), 4,41 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,57 (1H, s), 7,1 4-7,18 (3H, m), 7,23-7,28 (3H, m), 7,34-7,36 (4H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz).

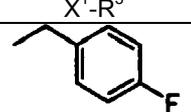
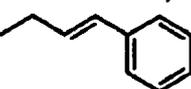
Ejemplo 57-58

10

Los compuestos mostrados en la Tabla 12 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 56.

[Tabla 12]



Ejemplo N°	X <sup>1</sup> -R <sup>3</sup>
57	
58	

15

Ácido 2-(4-fluorobencilamino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

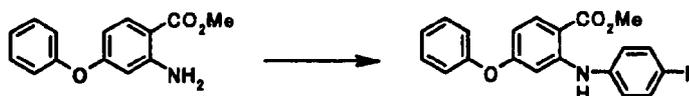
20 2,73-2,82 (4H, m), 4,40 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 6,54 (1H, s), 7,13-7,19 (5H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ácido 2-(cinnamilamino)-4-fenetilbenzoico

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,80-2,87 (4H, m), 4,00 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,38 (1H, dt, J = 15,9, 5,5 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,59-6,63 (2H, m), 7,13-7,27 (6H, m), 7,33 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

30 Ejemplo 59



A una solución en 5,0 ml de dioxano de 2-amino-4-fenoxibenzoato de metilo, 0,34 g, se le añadieron 0,18 ml de 1-fluoro-4-yodobenceno, 93 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 46 mg de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)-diclorometano y 0,15 g de terc-butóxido sódico a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente: hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-fenoxibenzoato de metilo, 0,036 g de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

45 3,88 (3H, s), 6,26 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,97-7,04 (4H, m), 7,12-7,17 (3H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,49 (1H, s).

## Ejemplo 60

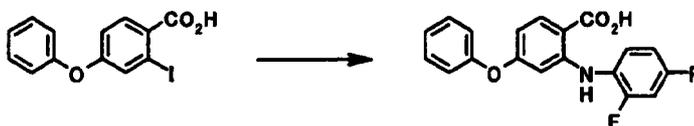


5 A una suspensión en 3,0 ml de etanol de 2-(4-fluoroanilino)-4-fenoxibenzoato de metilo, 36 mg, se le añadieron 1,0 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y se agitó a 60 °C durante 1 hora y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,0 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia insoluble se filtró. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida, al residuo se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-fenoxibenzoico, 10 mg de un sólido de color blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,31 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09-7,27 (7H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,66 (1H, s), 12,79-13,03 (1H, ancho).

## Ejemplo 61

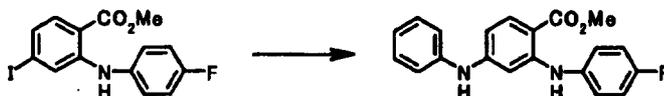


20 A una solución en 15 ml de N,N-dimetilformamida de ácido 2-yodo-4-fenoxibenzoico, 1,5 g, se añadieron 0,67 ml de 2,4-difluoroanilina, 0,084 g de polvo de cobre y 1,2 ml de N-metilmorfolina, y se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4-fenoxibenzoico, 0,60 g de un sólido de color blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,29-6,30 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,04-7,10 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,33-7,50 (4H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,59 (1H, s), 12,85-13,19 (1H, ancho).

## Ejemplo 62



40 A una suspensión en 2,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-yodobenzoato de metilo, 0,20 g, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 10 mg, 4 mg de acetato de paladio y 0,35 g de carbonato de cesio se le añadieron 0,074 ml de anilina, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron 10 mg de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 4 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-anilino-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,13 g de un sólido de color amarillo pálido.

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

50 3,78 (3H, s), 6,42 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,19-7,32 (6H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,65 (1H, s), 9,36 (1H, s).

## Ejemplo 63

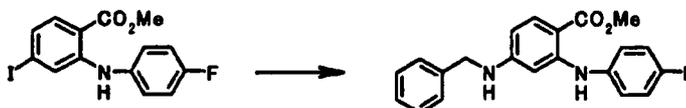


5 A una suspensión en 2,0 ml de etanol de 4-anilino-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,25 g, se le añadieron 0,060 g de una solución en 1,0 ml de agua de hidróxido sódico a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-anilino-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 0,24 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 6,40 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,91-6,95 (1H, m), 7,09-7,12 (2H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,60 (1H, s), 9,64 (1H, s).

## Ejemplo 64



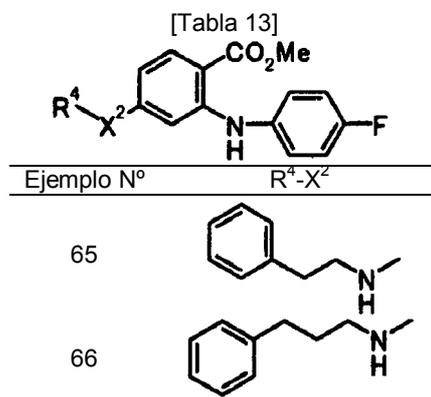
20 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-yodobenzoato de metilo, 0,30 g, se le añadieron 0,13 ml de bencilamina, 0,050 g de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 0,022 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 0,093 g de terc-butóxido sódico a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 ml de ácido acético, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 4-(bencilamino)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,24 g de un aceite de color pardo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

30 3,82 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,03 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 6,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 7,01-7,04 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,47 (1H, s).

## Ejemplo 65-66

35 Los compuestos mostrados en la Tabla 13 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 64.



40 2-(4-fluoroanilino)-4-(fenetilamino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

45 2,84 (2H, t, 7,1 Hz), 3,32 (2H, t, 7,1 Hz), 3,83 (3H, s), 3,98-4,08 (1H, ancho), 5,97 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,13-7,31 (7H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,48 (1H, s).

2-(4-fluoroanilino)-4-((3-fenilpropil)amino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 5 1,85-1,93 (2H, m), 2,67 (2H, t, 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, 6,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,91-3,98 (1H, ancho), 5,93 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,14-7,30 (7H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,47 (1H, s).

Ejemplo 67



- 10 Se añadieron 0,82 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a una suspensión en 3,0 ml de etanol de 4-(bencilamino)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,24 g, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 0,82 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas.
- 15 Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 2,0 ml de ácido acético, solución acuosa saturada de cloruro sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(bencilamino)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 0,17 g de un sólido de color blanco.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:
- 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,07-6,09 (2H, m), 6,99-7,08 (5H, m), 7,24-7,27 (3H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,55-9,90 (1H, ancho).

25 Ejemplo 68, 69

Los compuestos mostrados en la Tabla 14 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 67.

30 [Tabla 14]

Ejemplo N°	R <sup>4</sup> -X <sup>2</sup>
68	
69	

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(fenetilamino)benzoico

- 35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:
- 2,75 (2H, t, 7,6 Hz), 3,15-3,20 (2H, m), 6,04 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,50 (1H, t, 5,5 Hz), 7,16-7,29 (9H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,68 (1H, s), 12,02 (1H, s).

40 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((3-fenilpropil)amino)benzoico

- <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:
- 45 1,74-1,81 (2H, m), 2,62 (2H, t, 7,7 Hz), 2,93-2,98 (2H, m), 6,00 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 6,14 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,41 (1H, t, 5,3 Hz), 7,15-7,28 (9H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,67 (1H, s), 12,00 (1H, s).

## Ejemplo 70



5 A una solución en 4,0 ml de 2-metil-2-propanol de 2-(4-fluoroanilino)-4-yodobenzoato de metilo, 0,20 g, se le añadieron 0,067 ml de bencenotiol, 0,03 g de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y 0,10 g de terc-butóxido sódico, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo

10 obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(feniltio)benzoato de metilo, 30 mg de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

15 3,87 (3H, s), 6,49 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91-6,96 (2H, m), 7,00-7,04 (2H, m), 7,34-7,37 (3H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,37 (1H, s).

## Ejemplo 71



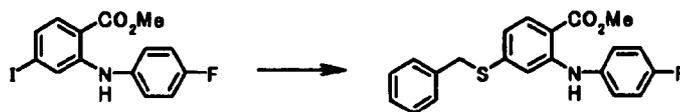
20 Se añadieron 1,0 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a una suspensión en 2,0 ml de 2-propanol de 2-(4-fluoroanilino)-4-(feniltio)benzoato de metilo, 0,21 g, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(feniltio)benzoico, 0,16 g de un sólido de color amarillo pálido.

25

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 6,54-6,59 (2H, m), 7,06-7,13 (4H, m), 7,42-7,51 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,55 (1H, s).

## Ejemplo 72



35 A una suspensión en 4,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-yodobenzoato de metilo, 0,40 g, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 0,072 g, y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 0,050 g, se le añadieron 0,30 ml de trietilamina y 0,15 ml de fenilmetanotiol, y se agitó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-(benciltio)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,36 g de un sólido de color blanco.

40

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

45 3,87 (3H, s), 4,06 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,98-7,08 (4H, m), 7,23-7,28 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,36 (1H, s).

50

## Ejemplo 73

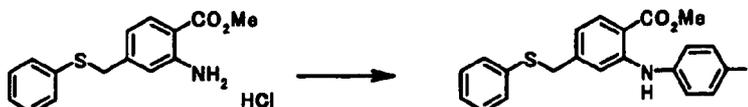


Se añadieron 1,0 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a una suspensión en 4,0 ml de 2-propanol de 4-(benziltio)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,36 g, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(benziltio)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 0,30 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

4,20 (2H, s), 6,69 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz), 6,78 (1H, dd,  $J = 3,9, 1,7$  Hz), 7,18-7,29 (9H, m), 7,76 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 9,56 (1H, s).

## Ejemplo 74



A una suspensión en 9,5 ml de tolueno de clorhidrato de 2-amino-4-((feniltio)metil)benzoato de metilo, 0,96 g, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 19 mg, acetato de paladio, 7 mg, y de carbonato de cesio, 3,0 g, se le añadieron 1,1 ml de 1-fluoro-4-yodobenceno, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 7,0 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 14 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((feniltio)metil)benzoato de metilo, 0,48 g de aceite de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

3,88 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,67 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 6,84 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,95-7,02 (4H, m), 7,20-7,28 (5H, m), 7,88 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,33 (1H, s).

## Ejemplo 75

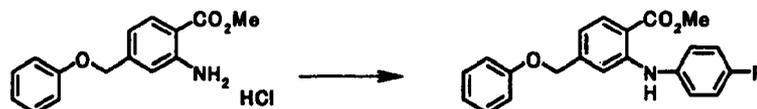


Se añadieron 2,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico a una solución mixta en 2,4 ml de metanol y 2,4 ml de tetrahidrofurano de 2-(4-fluoroanilino)-4-((feniltio)metil)benzoato de metilo, 0,48 g, y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 4,0 con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron hexano y diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((feniltio)metil)benzoico, 0,40 g de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

4,14 (2H, s), 6,76 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,97-6,98 (1H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,31 (4H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,51 (1H, s), 12,94-13,03 (1H, ancho).

## Ejemplo 76

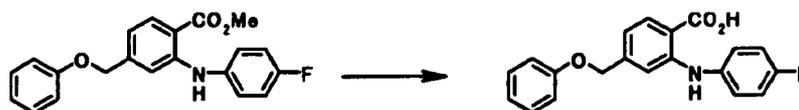


5 A una suspensión en 4,0 ml de tolueno de clorhidrato de 2-amino-4-(fenoximetil)benzoato de metilo, 0,40 g, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 8 mg, acetato de paladio, 3 mg, y de carbonato de cesio, 0,89 g, se le añadieron 0,47 ml de 1-fluoro-4-yodobenceno, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(fenoximetil)benzoato de metilo, 0,22 g de aceite de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

15 3,90 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 6,88-7,03 (5H, m), 7,09-7,14 (3H, m), 7,25-7,30 (6H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,40 (1H, s).

## Ejemplo 77

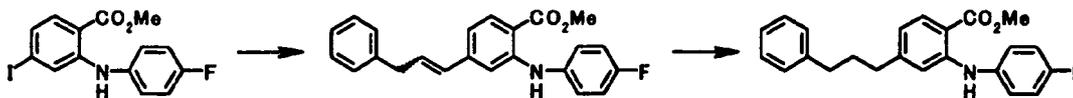


20 Se añadieron 0,92 de 2,0 mol/ de una solución acuosa de hidróxido sódico a una solución mixta en 2,0 ml de metanol y 2,0 ml de tetrahidrofurano de 2-(4-fluoroanilino)-4-(fenoximetil)benzoato de metilo, 0,22 g, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se le añadió agua, y se ajustó a pH 4,0 con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(fenoximetil)benzoico, 0,14 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 5,07 (2H, s), 6,81 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,92-6,96 (3H, m), 7,12-7,22 (5H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,2 Hz).

## Ejemplo 78



35 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-yodobenzoato de metilo, 0,30 g, alilbenceno, 0,16 ml, y trietilamina, 0,11 ml, se le añadieron 9 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 18 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 18 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 18 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fenil-1-propenil)benzoato de metilo.

45 A una solución mixta en 8 ml de metanol y 2 ml de acetato de etilo del 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fenil-1-propenil)benzoato de metilo obtenido se añadieron 0,060 g de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble de la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fenilpropil)benzoato de metilo, 0,10 g de aceite incoloro.

50

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

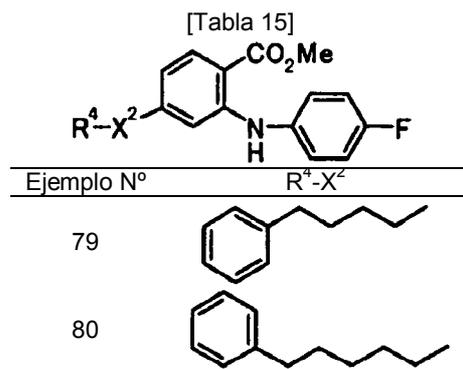
1,85-1,93 (2H, m), 2,53 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,61 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,88 (3 H, s), 6,56 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,86 (1H, s), 7,03-7,07 (2H, m), 7,13-7,28 (7H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,34 (1H, s).

5

Ejemplo 79,80

Los compuestos mostrados en la Tabla 15 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 78.

10



2-(4-fluoroanilino)-4-(4-fenilbutil)benzoato de metilo

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,58-1,64 (4H, m), 2,51 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 2,60 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,88 (3 H, s), 6,54 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,5$  Hz), 6,84 (1H, d, 1,5 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,12-7,28 (7H, m), 7,85 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,33 (1H, s).

20 2-(4-fluoroanilino)-4-(5-fenilpentil)benzoato de metilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

15 1,30-1,38 (2H, m), 1,51-1,65 (4H, m), 2,48 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 2,58 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,88 (3 H, s), 6,54 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,13-7,28 (7H, m), 7,86 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,34 (1H, s).

Ejemplo 81



30 Se añadieron 0,2 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a una suspensión en 2,0 ml de etanol de 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fenilpropil)benzoato de metilo, 0,10 g, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia  
35 sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fenilpropil)benzoico, 70 mg de un sólido de color blanco.

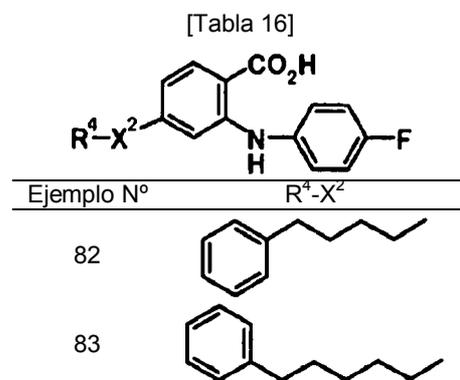
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) valor  $\delta$ :

40 1,78-1,86 (2H, m), 2,48-2,58 (4H, m), 6,62 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,87 (1H, s), 7,15-7,30 (9H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,53 (1H, s), 12,74-13,01 (1H, ancho).

Ejemplo 82-83

Los compuestos mostrados en la Tabla 16 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 81.

45



Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-fenilbutil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

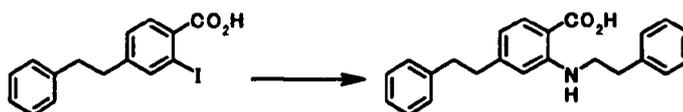
1,52-1,56 (4H, m), 2,49-2,56 (4H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,87 (1H, s), 7,13-7,20 (5H, m), 7,23-7,28 (4H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,51 (1H, s), 12,75-13,02 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(5-fenilpentil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

1,23-1,31 (2H, m), 1,49-1,59 (4H, m), 2,45-2,55 (4H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,10-7,28 (9H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,52 (1H, s), 12,77-12,98 (1H, ancho).

Ejemplo 84



A una solución en 2,0 ml de dimetilsulfóxido de ácido 2-yodo-4-fenetilbenzoico, 0,20 g, se le añadieron 0,11 ml de fenetilamina, 0,010 g de yoduro de cobre (I), 0,013 g de prolina y 0,16 g de carbonato potásico, y se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 90:10:1] para dar ácido 4-fenetil-2-(fenetilamino)benzoico, 0,12 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,80-2,90 (6H, m), 3,37 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 6,57 (1H, s), 7,14-7,33 (10H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 85



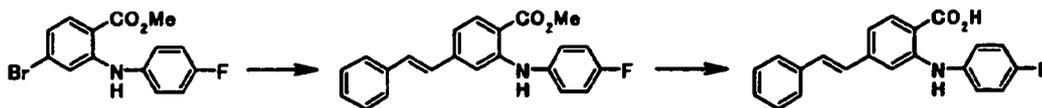
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 84.

Ácido 2-(ciclohexilamino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

1,10-1,44 (5H, m), 1,52-1,72 (3H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 2,81-2,88 (4H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,49 (1H, s), 7,15-7,28 (5H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,70-7,90 (1H, ancho), 12,21-12,48 (1H, ancho).

## Ejemplo 86



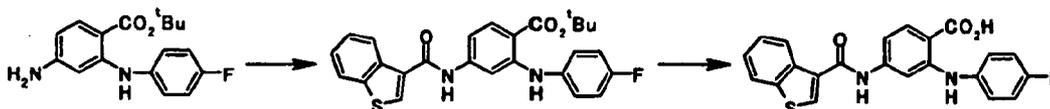
5 A una solución mixta en 2,0 ml de tolueno, 0,6 ml de etanol y 0,2 ml de agua de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 0,20 g, se le añadieron 0,21 g de (E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)estireno, 0,18 g de hidrogenocarbonato sódico y 40 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 40 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-fenilvinil)benzoato de metilo.

15 A una solución mixta en 2 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofurano del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-fenilvinil)benzoato de metilo obtenido se le añadieron 2,5 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se le añadió agua, y se ajustó a pH 4,0 con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La materia sólida se filtró, y se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-fenilvinil)benzoico, 58 mg.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

25 7,11-(1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,18-7,38 (10H, m), 7,61-7,63 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,60 (1H, s), 12,97-13,05 (1H, ancho).

## Ejemplo 87



30 A una solución en 3,0 ml de diclorometano de 4-amino-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 40 mg, se le añadieron 0,064 ml de trietilamina, 55 mg de cloruro de benzotiofeno-3-carbonilo y 1,5 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 250 mg de poliestireno aminometilado, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-(benzotiofeno-3-carboxamido)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

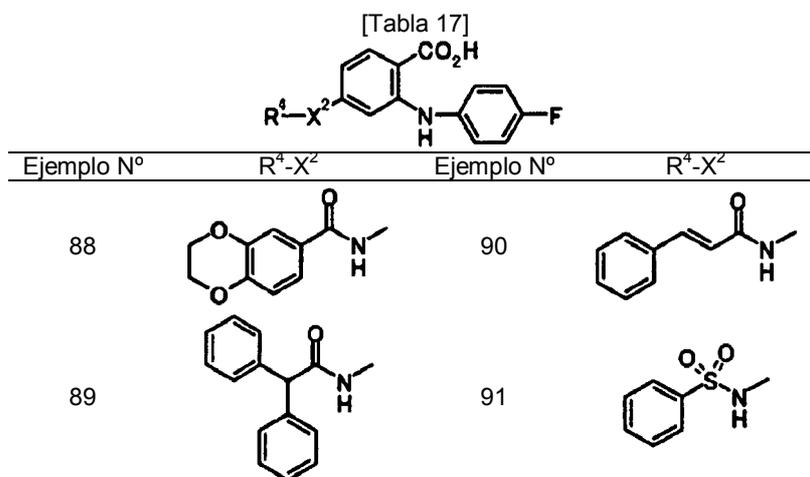
40 Se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético al 4-(benzotiofeno-3-carboxamido)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(benzotiofeno-3-carboxamido)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 24 mg de un sólido de color blanco.

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,21-7,36 (5H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,07 (1 H, dd, J = 6,7, 1,8 Hz), 8,34-8,36 (1H, m), 8,56 (1H, s), 9,66 (1H, s), 10,42 (1H, s), 12,80-12,90 (1H, ancho).

## 50 Ejemplo 88-91

Los compuestos mostrados en la Tabla 17 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 87.



Ácido 4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-carboxamida)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

4,28-4,32 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20-7,33 (5H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,65 (1 H, s), 10,12 (1H, s), 12,78-12,85 (1H, ancho).

10

Ácido 4-(2,2-difenilacetamido)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 5,18 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,20-7,35 (14H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,61 (1H, s), 10,48 (1H, s), 12,79-12,85 (1H, ancho).

Ácido 4-(cinnamamido)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

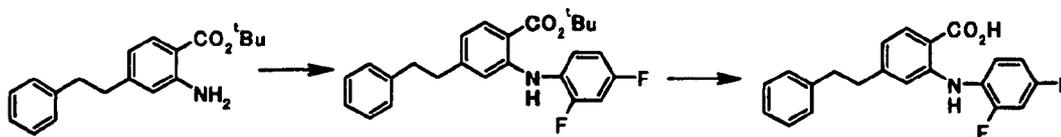
6,79 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,22-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,39-7,47 (3H, m), 7,56-7,63 (4H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,64 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,76-12,84 (1H, ancho).

25 Ácido 4-(benzenosulfonamido)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 6,48 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,07-7,11 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,71-7,73 (3H, m), 10,57-10,66 (1H, ancho).

Ejemplo 92



35 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetil benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,10 ml de 2,4-difluoro-1-yodobenceno, 0,22 g de carbonato de cesio, 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil bifenilo, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de

40 reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 20:1:1] para dar 2-(2,4-difluoroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

45

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(2,4-difluoroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4-fenetilbenzoico, 59 mg de un sólido de color blanco.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

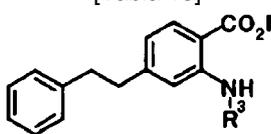
2,82 (4H, s), 6,65 (1H, s), 6,70 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,05 (1H, t dd, J = 8,6, 2,8, 1,3 Hz), 7,14-7,21 (3H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 7,37 (1H, ddd, J = 11,1, 8,9, 2,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8, 1 Hz), 9,46 (1H, s), 12,85-13,20 (1H, ancho).

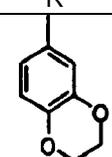
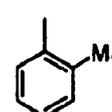
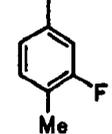
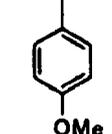
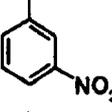
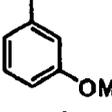
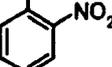
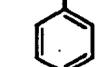
10 Ejemplo 93-100

Los compuestos mostrados en la Tabla 18 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 92.

15

[Tabla 18]



Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
93		97	
94		98	
95		99	
96		100	

Ácido 2-((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amino)-4-fenetilbenzoico

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,74-2,86 (4H, m), 4,21-4,28 (4H, m), 6,54 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 7,14-7,20 (3H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,39 (1H, s), 12,81 (1H, s).

25 Ácido 2-(3-fluoro-4-metilanilino)-4-fenetilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30 2,19 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,84 (4H, s), 6,71 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 11,6, 2,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,14-7,22 (4H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,56 (1H, s), 12,95 (1H, s).

Ácido 2-(3-nitroanilino)-4-fenetilbenzoico

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

40 2,88 (4H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,16-7,22 (4H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,45 (1H, ddd, J = 8,2, 2,2, 1,0 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,99 (1H, t, J = 2,2 Hz), 9,69 (1H, s), 13,10 (1H, s).

Ácido 2-(2-nitroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,89 (4H, s), 6,99 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,04-7,08 (1H, m), 7,15-7,31 (7H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 1 1,06 (1H, s), 13,26 (1H, s).

5

Ácido 2-(2-metilnilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

10 2,16 (3H, s), 2,74-2,86 (4H, m), 6,62-6,70 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,12-7,21 (4H, m), 7,22-7,30 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,48 (1H, s), 12,75-13,00 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-metoxianilino)-4-fenetilbenzoico

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,72-2,86 (4H, m), 3,76 (3H, s), 6,59 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,3 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 6,99-7,05 (2H, m), 7,12-7,30 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,41 (1H, s), 12,60-13,00 (1H, ancho).

20 Ácido 2-(3-metoxianilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 2,84 (4H, s), 3,74 (3H, s), 6,59-6,76 (4H, m), 7,06 (1H, s), 7,15-7,30 (6H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,58 (1H, s), 12,93 (1H, s).

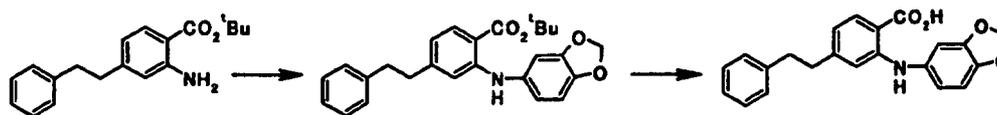
Ácido 2-anilino-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30

2,78-2,89 (4H, m), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,95 (1H, s), 7,00-7,08 (3H, m), 7,14-7,34 (7H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,60 (1H, s), 12,80-13,05 (1H, ancho).

Ejemplo 101



35

A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,14 g de 1-yodo-3,4-metilenodioxibenceno, 0,22 g de carbonato de cesio, 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo. Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 80-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoico, 12 mg de un sólido de color blanco.

45

50

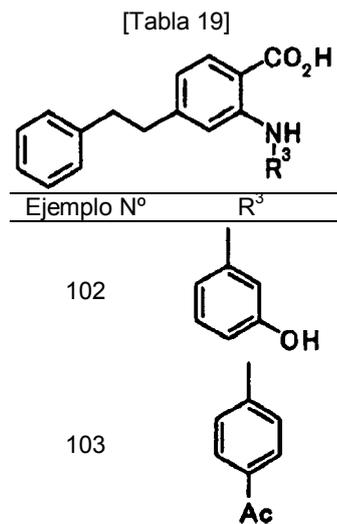
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

55 2,74-2,86 (4H, m), 6,03 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7, 13-7,20 (3H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,77 (1H;d, J = 8,1 Hz), 9,40 (1H, s), 12,70-12,95 (1H, ancho).

Ejemplo 102, 103

Los compuestos mostrados en la Tabla 19 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 101.

5



Ácido 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-fenetilbenzoico

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,78-2,89 (4H, m), 6,45 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 6,47-6,52 (1H, m), 6,57-6,60 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,06 (1H, s), 7,09 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15-7,28 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,43 (1H, s), 9,55 (1H, s), 12, 80-13,05 (1H, ancho).

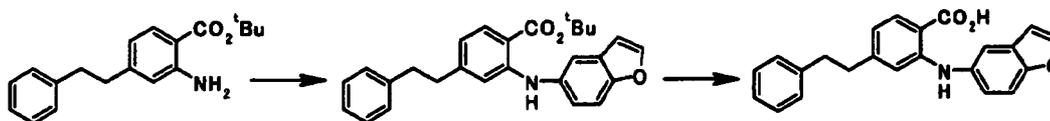
15

Ácido 2-((4-acetilfenil)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20 2,52 (3H, s), 2,90 (4H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8, 6 Hz), 7,16-7,25 (4H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,82-7,90 (3H, m), 9,79 (1H, s), 12,95-13,30 (1H, ancho).

Ejemplo 104



25

A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 8 mg, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 3 mg, y carbonato de cesio, 0,22 g, se le añadieron 0,19 g de 5-bromobenzofurano, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 3 mg tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 8,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-((benzofuran-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo. Se añadieron 3,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzofuran-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 30:10:1] para dar ácido 2-((benzofuran-5-il)amino)-4-fenetilbenzoico, 21 mg de un sólido de color blanco.

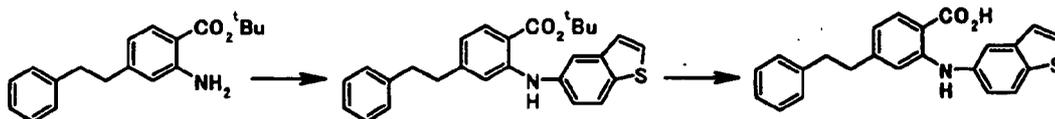
30

40

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,73-2,85 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 6,78 (1H, s), 6,92 (1H, dd, J = 2,2, 0,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,11-7,22 (3H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,53-9,63 (1H, ancho), 12,76-12,92 (1H, ancho).

## 5 Ejemplo 105



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 104.

## 10 Ácido 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 2,76-2,88 (4H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,95 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,7,2,0 Hz), 7,13-7,29 (5H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,67 - 9,74 (1H, ancho).

## Ejemplo 106

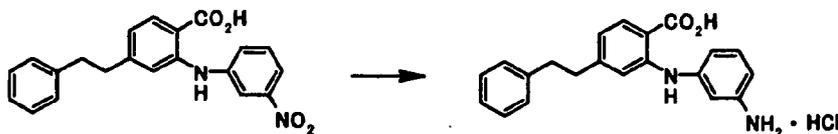


20 A una solución mixta en 2,0 ml de metanol y 1,0 ml de acetato de etilo de ácido 2-(2-nitroanilino)-4-fenilbenzoico, 20 mg, se le añadieron 8 mg de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((2-aminofenil)amino)-4-fenilbenzoico, 13 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30 2,70-2,82 (4H, m), 4,60-5,00 (2H, ancho), 6,48 (1H, s), 6,54-6,60 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,12-7,19 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,02 (1H, s).

## Ejemplo 107

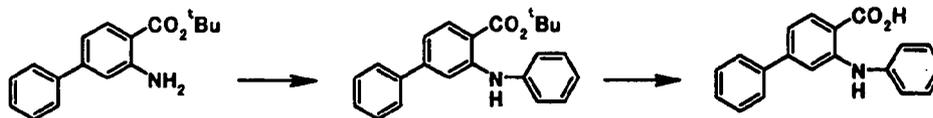


35 A una solución mixta en 4,0 ml de metanol y 2,0 ml de acetato de etilo de ácido 2-(3-nitroanilino)-4-fenilbenzoico, 40 mg, se le añadieron 20 mg de paladio al 5%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron 0,025 ml de 4,0 mol/l de una solución de cloruro de hidrógeno dioxano a una solución en 5 ml de acetato de etilo del residuo obtenido en refrigeración con hielo. La materia sólida se filtró para dar clorhidrato del ácido 2-((3-aminofenil)amino)-4-fenilbenzoato, 26 mg de un sólido de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

45 2,87 (4H, s), 6,75 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,10-7,35 (8H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,68 (1H, s).

## Ejemplo 108



5 Se añadieron 0,10 ml de yodobenceno a una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,3 mg, 0,8 mg de acetato de paladio y 0,24 g de carbonato de cesio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 2,3 mg de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 0,8 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-anilino-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

15 Una solución en 3,0 ml de ácido trifluoroacético del 2-anilino-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 30:10:1] para dar ácido 2-anilino-4-fenilbenzoico, 8 mg de un sólido de color amarillo pálido.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,06-7,12 (2H, m), 7,32-7,48 (8H, m), 7,58-7,60 (2H, m), 7,99 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,71 (1H, s), 13,10-13,14 (1H, ancho).

## Ejemplo 109-115

Los compuestos mostrados en la Tabla 20 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 108.

30

[Tabla 20]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
109		113	
110		114	
111		115	
112			

Ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4-fenilbenzoico

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,05-7,16 (3H, m), 7,38-7,47 (4H, m), 7,56-7,66 (3H, m), 7,99 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,56 (1H, s), 13,19-13,25 (1H,

ancho).

Ácido 2-(3-fluoro-4-metilnilino)-4-fenilbenzoico

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,21 (3H, s), 7,08-7,15 (3H, m), 7,26 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,38-7,48 (4H, m), 7,60 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,66 (1 H, s), 13,11-13,19 (1H, ancho).

10 Ácido 2-(3-nitroanilino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,50 (3H, m), 7,59-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,11 (1H, s), 9,79 (1H, s), 13,23-13,35 (1H, ancho).

Ácido 2-(2-nitroanilino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

20 7,11 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,40-7,44 (1H, m), 7,48 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,64-7,69 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8, 3 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 11,14 (1H, s), 13,37-13,51 (1H, ancho).

25 Ácido 2-((4-acetilfenil)amino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30 2,52 (3H, s), 7,26 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,37-7,44 (3H, m), 7,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,67-7,69 (3H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,89 (1 H, s), 13,27-13,36 (1H, ancho).

Ácido 2-(2-metilnilino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

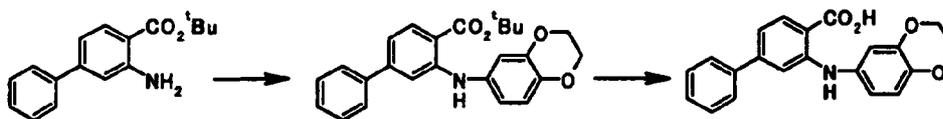
35 2,24 (3H, s), 7,01-7,11 (3H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,32-7,46 (5H, m), 7,52-7,54 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,59 (1H, s), 13,05-13,13 (1H, ancho).

Ácido 2-(3-metoxianilino)-4-fenilbenzoico

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

45 3,32 (3H, s), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,85-6,87 (1H, m), 6,91-6,93 (1H, m), 7,07-7,09 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,38-7,48 (4H, m), 7,59 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,68 (1 H, s), 13,08-13,18 (1H, ancho).

Ejemplo 116



50 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,3 mg, 0,8 mg de acetato de paladio y 0,24 g de carbonato de cesio se le añadieron 0,24 g de 2,3-dihidro-6-yodobenzo[1,4]dioxina, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 2,3 mg de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 0,8 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((2,3-dihidrobencofuro[1,4]dioxin-6-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

60

Una solución en 3,0 ml de ácido trifluoroacético del 2-((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 70-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amino)-4-fenilbenzoico, 5 mg de un sólido de color amarillo.

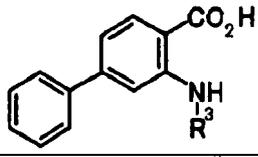
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

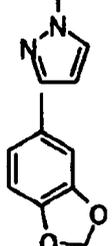
4,24 (4H, s), 6,79-6,82 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,21 (1H, s), 7,37-7,41 (1H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,46-9,54 (1H, ancho), 12,94-13,07 (1H, ancho).

Ejemplo 117, 118

Los compuestos mostrados en la Tabla 21 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 116.

[Tabla 21]



Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
117	
118	

Ácido 4-fenil-2-(4-(1H-pirazol-1-il)anilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

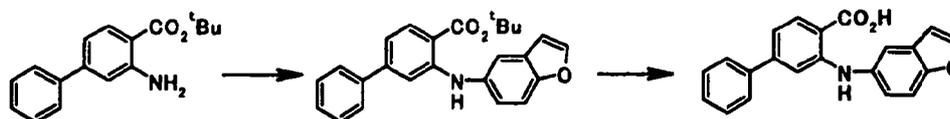
6,53 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,38-7,48 (6H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,83-7,85 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,75 (1 H, s), 13,12-13,20 (1H, s).

Ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,04 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,37-7,40 (1H, m), 7,45 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,48-9,56 (1H, ancho).

Ejemplo 119



A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, 9 mg, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 3 mg, y carbonato de cesio, 0,24 g, se le añadieron 0,18 g de 5-bromobenzofurano, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo y 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que

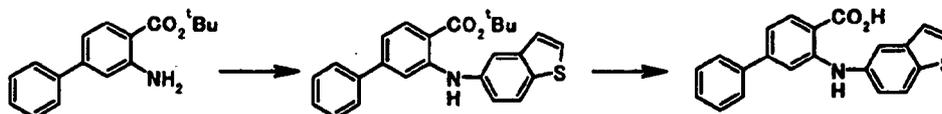
la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo y 3 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 30:1] para dar 2-((benzofuran-5-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

Una solución en 3,0 ml de ácido trifluoroacético del 2-((benzofuran-5-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo:ácido acético = 30:10:1] para dar 42 mg de ácido 2-((benzofuran-5-il)amino)-4-fenilbenzoico.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,95 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,34-7,46 (3H, m), 7,52-7,54 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,64-9,76 (1H, ancho), 12,88-13,20 (1H, ancho).

Ejemplo 120



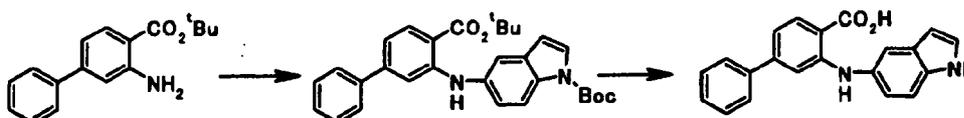
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 119.

Ácido 2-((Benzotiofen-5-il)amino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,35-7,45 (6H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,77-9,95 (1H, ancho).

Ejemplo 121



A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,20 g, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 17 mg, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 7 mg, acetato de paladio, 2 mg, y carbonato de cesio, 0,48 g, se le añadieron 0,55 g de 5-bromoindol-1-carboxilato de terc-butilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-((1-(tert-butoxicarbonil)-1H-indol-5-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

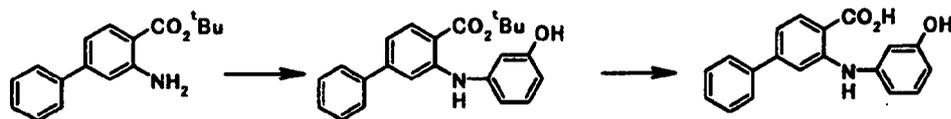
Una solución en 5 ml de ácido trifluoroacético del 2-((1-(tert-butoxicarbonil)-1H-indol-5-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((1H-indol-5-il)amino)-4-fenilbenzoico, 8 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,42 (1H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,12 (1H, s), 7,32-7,48 (8H, m), 7,95 (1H,

d, J = 8,3 Hz), 9,60 (1H, s), 11,18 (1H, s), 12,77=13,01 (1H, ancho).

## Ejemplo 122



5

A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,20 g, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 17 mg, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 7 mg, acetato de paladio, 2 mg, y carbonato de cesio, 0,48 g, se le añadieron 0,41 g de 3-yodofenol, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 6:1] para dar 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

15

Una solución en 5,0 ml de ácido trifluoroacético del 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron hexano y diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-fenilbenzoico, 15 mg de un sólido de color amarillo.

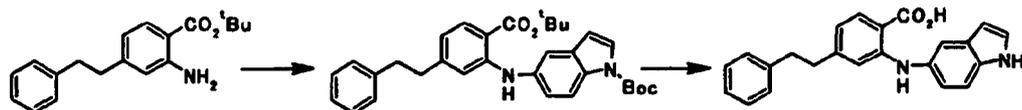
20

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,49 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,39-7,42 (1H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,45-9,52 (1H, ancho), 9,65 (1H, s), 13,05-13,17 (1H, ancho).

25

## Ejemplo 123



A una solución en 4,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 0,29 g de 5-bromo-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo, 0,55 g de carbonato de cesio, 6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 3 mg de acetato de paladio y 16 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 3 mg de acetato de paladio y 16 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, agua se añadió, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

35

40

Una solución en 3,0 ml de ácido trifluoroacético del 2-((1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 60-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((1H-indol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoico, 25 mg de un sólido de color amarillo pálido.

45

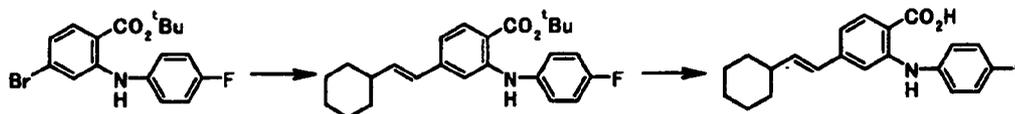
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

50

2,72-2,80 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,70 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,12-7,29 (6H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,46-9,54 (1H, ancho), 11,10 (1H, s), 12,60-12,80 (1H, ancho).

55

## Ejemplo 124



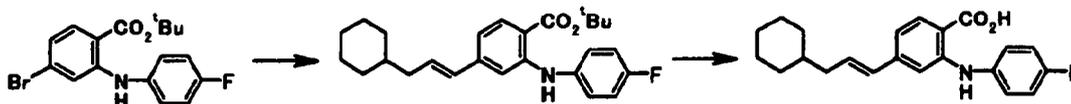
5 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 0,15 ml de vinilciclohexano, 0,36 g de carbonato de cesio, 53 mg de bromuro de tetrabutilamonio y 86 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 22 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-((E)-2-ciclohexilvinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

15 Una solución en 15 ml de ácido trifluoroacético del 4-((E)-2-ciclohexilvinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 4-((E)-2-ciclohexilvinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 34 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20 1,08-1,31 (5H, m), 1,59-1,78 (5H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 6,26 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,4, 0,7 Hz), 6,97 (1H, s), 7,17-7,31 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,49-9,61 (1H, ancho), 12,86-13,02 (1H, ancho).

## Ejemplo 125



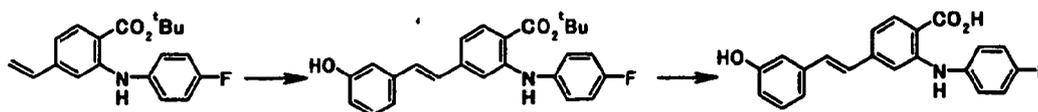
25 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 0,17 ml de alilciclohexano, 0,36 g de carbonato de cesio, bromuro de tetrabutilamonio 53 mg y 86 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 22 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-((E)-3-ciclohexil-1-propenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

40 Una solución en 15 ml de ácido trifluoroacético del 4-((E)-3-ciclohexil-1-propenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 70-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-((E)-3-ciclohexil-1-propenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 23 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45 0,82-0,96 (2H, m), 1,04-1,25 (3H, m), 1,30-1,41 (1H, m), 1,55-1,71 (5H, m), 1,99-2,09 (2H, m), 6,22-6,35 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96 (1H, s), 7,17-7,33 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,56 (1H, s), 12,94 (1H, s).

## Ejemplo 126



50

A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,17 g de 3-yodofenol, 0,25 g de carbonato de cesio, 37 mg de bromuro de tetrabutilamonio y 58 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-hidroxifenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-hidroxifenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 40-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-hidroxifenil)vinil)benzoico, 27 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,97 (1H, s), 7,02-7,26 (8H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,41 (1H, s), 9,60 (1H, s), 12,98 (1H, s).

Ejemplo 127-130

Los compuestos mostrados en la Tabla 22 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 126.

[Tabla 22]

Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
127		129	
128		130	

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-hidroxifenil)vinil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,12-7,37 (6H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,54-9,75 (2H, m).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-metoxifenil)vinil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,77 (3H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,10 (2H, m), 7,14-7,27 (4H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,60 (1H, s), 12,87-13,08 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(2-hidroxifenil)vinil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

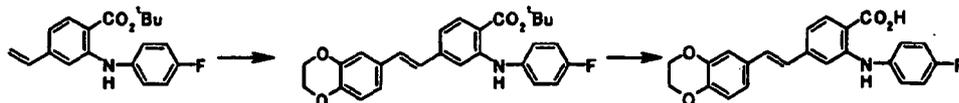
6,79 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,07-7,17 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,58 (1H, s), 9,80 (1H, s), 12,97 (1H, s).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)vinil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,56 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,7, 1,1 Hz), 7,21-7,28 (5H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,73-7,76 (3H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 9,52-9,78 (1H, ancho).

Ejemplo 131



5

A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,20 g de 2,3-dihidro-6-yodobenzo[1,4]dioxina, 0,25 g de carbonato de cesio, 37 mg de bromuro de tetrabutilamonio y 58 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-((E)-2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 4-((E)-2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 4-((E)-2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 17 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:  
 4,24 (4H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00-7,15 (6H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,60 (1H, s), 12,83-13,08 (1H, ancho).

Ejemplo 132-136

Los compuestos mostrados en la Tabla 23 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 131.

[Tabla 23]

Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
132		135	
133		136	
134			

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-fluorofenil)vinil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,10 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,13-7,28 (7H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,60 (1H, s), 12,88-13,14 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)vinil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45

2,23 (3H, s), 7,09 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,17-7,28 (6H, m), 7,31-7,35 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,59 (1H, s), 12,92-13,11 (1H, ancho).

Ácido 4-((E)-2-(2,4-difluorofenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,10-7,36 (10H, m), 7,84-7,91 (2H, m), 9,60 (1H, s).

10 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(2-metilfenil)vinil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,38 (3H, s), 7,07 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,14-7,26 (7H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,67 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,61 (1H, s), 12,85-13,19 (1H, ancho).

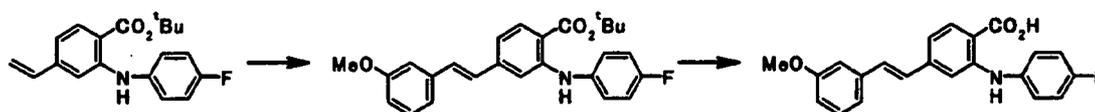
Ácido 4-((E)-2-(benzotiofen-3-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20

7,20-7,51 (9H, m), 7,62 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,53-9,74 (1H, ancho), 12,87-13,20 (1H, ancho).

Ejemplo 137



25

A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,18 g de 3-yodoanisol, 0,25 g de carbonato de cesio, 37 mg de bromuro de tetrabutilamonio y 58 mg de bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metoxifenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

30

35

Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metoxifenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metoxifenil)vinil)benzoico, 28 mg de un sólido de color amarillo pálido.

40

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

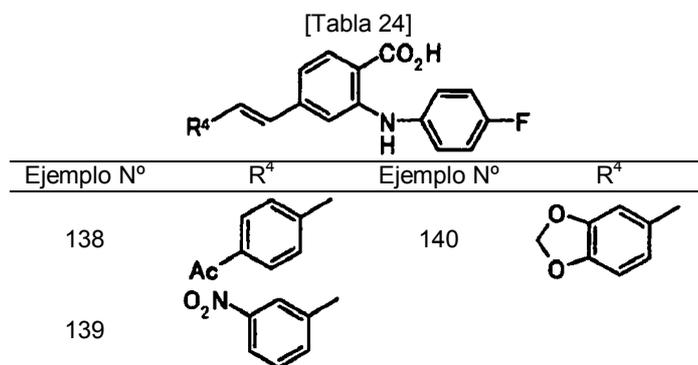
45

3,78 (3H, s), 6,85 (1H, ddd, J = 8,2, 2,4, 0,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8, 5,1,5 Hz), 7,16-7,37 (10H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,61 (1H, s), 12,83-13,21 (1H, ancho).

Ejemplo 138-140

50

Los compuestos mostrados en la Tabla 24 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 137.



5 Ácido 4-((E)-2-(4-acetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,58 (3H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,21-7,27 (3H, m), 7,31-7,42 (4H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 9,61 (1H, s), 12,97-13,17 (1H, ancho).

10 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-nitrofenil)vinil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

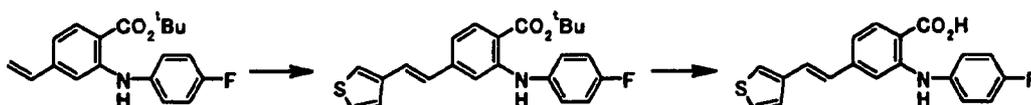
15 7,66 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,21-7,30 (3H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07-8,14 (2H, m), 8,47 (1H, s), 9,54-9,79 (1H, ancho).

Ácido 4-((E)-2-(benzo-1,3-dioxol-5-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,03 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03-7,09 (3H, m), 7,13-7,26 (4H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,44-9,76 (1H, ancho), 12,76-13,14 (1H, ancho).

25 Ejemplo 141



30 Se añadieron 90 µl de 3-bromotiofeno, 0,31 g de carbonato de cesio y 11 mg de acetato de paladio a una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,15 g, a temperatura ambiente, y se agitó a 120 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(tiofen-3-il)vinil)benzoato de terc-butilo.

40 Una solución en 15 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(tiofen-3-il)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 70-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(tiofen-3-il)vinil)benzoico, 9 mg de un sólido de color amarillo pálido.

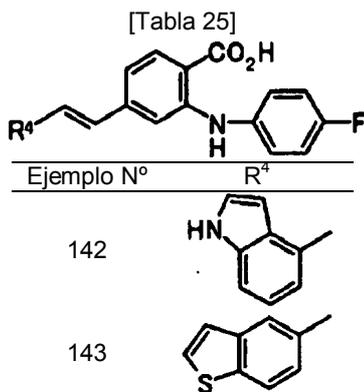
45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,00-7,09 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,20-7,36 (5H, m), 7,50 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 4,9, 2,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,53-9,67 (1H, ancho), 12,85-13,10 (1H, ancho).

Ejemplo 142,143

Los compuestos mostrados en la Tabla 25 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 141.

5



Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(1H-indol-4-il)vinil)benzoico

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

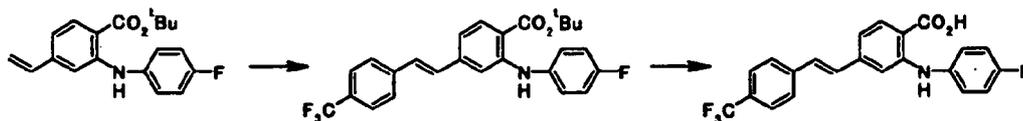
6,85 (1H, s), 7,09 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,20-7,28 (5H, m), 7,32-7,39 (4H, m), 7,43 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s), 11,23 (1H, s), 12,89-13,07 (1H, ancho).

15 Ácido 4-((E)-2-(benzotiofen-5-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20 7,13 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,21-7,41 (7H, m), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,08 (1H, s).

Ejemplo 144



25 Se añadieron 0,14 ml de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno, 0,31 g de carbonato de cesio y 11 mg de acetato de paladio a una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,15 g, a temperatura ambiente, y se agitó a 120 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una

30 solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-trifluorometilfenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

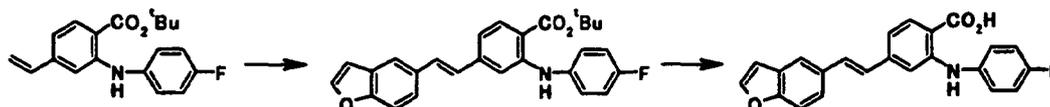
35 Una solución en 15 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-trifluorometilfenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-trifluorometilfenil)vinil)benzoico, 50 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

40

7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21-7,27 (3H, m), 7,32-7,43 (4H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,61 (1H, s), 12,99-13,16 (1H, ancho).

Ejemplo 145



45

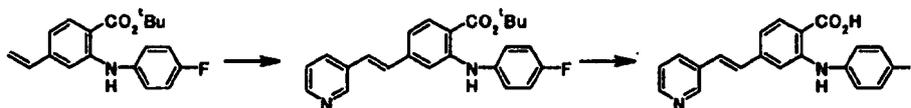
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 144.

Ácido 4-((E)-2-(benzofuran-5-il)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,27 (4H, m), 7,31-7,39 (3H, m), 7,57-7,64 (2H, m), 7,88-7,90 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,60 (1H, s), 12,92-13,06 (1H, ancho).

10 Ejemplo 146



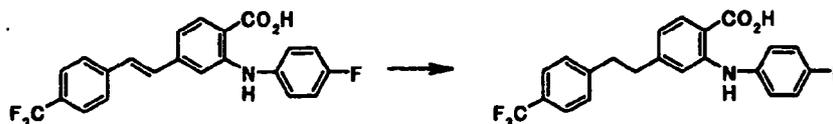
15 A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,15 g, se le añadieron 70  $\mu\text{l}$  de 3-bromopiridina, 0,23 ml de tributilamina y 11 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 11 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)benzoato de terc-butilo.

20 Una solución en 15 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,0 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)benzoico, 46 mg de un sólido de color amarillo pálido.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,13 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,20-7,41 (8H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, dt, J = 8,0, 1,9 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 4,8, 1,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,61 (1H, s), 12,95-13,14 (1H, ancho).

35 Ejemplo 147



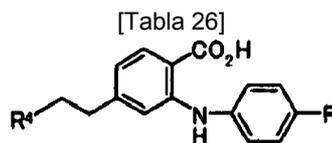
40 A una solución mixta en 4,0 ml de metanol y 4,0 ml de acetato de etilo de ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)benzoico, 15 mg, se le añadieron 8,0 mg de paladio al 5%-carbono a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)benzoico, 14 mg de un sólido de color blanco.

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,00-7,12 (4H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 7,9 Hz).

50 Ejemplo 148-168

Los compuestos mostrados en la Tabla 26 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 147.



Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
148		155		162	
149		156		163	
150		157		164	
151		158		165	
152		159		166	
153		160		167	
154		161		168	

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(tiofen-3-il)etil)benzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,74-2,88 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,96-7,10 (5H, m), 7,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 4,9, 3,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 12,08 (1H, s).

10

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(1H-indol-4-il)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,84-2,91 (2H, m), 3,04-3,11 (2H, m), 6,43 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 6,85-7,06 (5H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,07 (1H, s).

Ácido 4-(2-(benzotiofen-5-il)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,82-6,91 (3H, m), 6,97-7,08 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz).

25

Ácido 4-(2-(benzofuran-5-il)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 2,78-2,82 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 6,51-6,56 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,80-6,91 (5H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-hidroxifenil)etil)benzoico

## ES 2 395 952 T3

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,66-2,76 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,88-6,95 (4H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, s), 9,19 (1H, s).

5

Ácido 4-(2-ciclohexiletil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

10 0,80-0,93 (2H, m), 1,05-1,25 (4H, m), 1,35-1,43 (2H, m), 1,55-1,73 (5H, m), 2,45-2,50 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ácido 4-(3-ciclohexilpropil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

0,75-0,87 (2H, m), 1,05-1,24 (6H, m), 1,46-1,67 (7H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,42-9,72 (1H, ancho).

20 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-hidroxifenil)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 2,73-2,77 (4H, m), 6,53-6,62 (3H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,01-7,15 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,04-9,43 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-metilfenil)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 2,18 (3H, s), 2,71-2,85 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,04-7,15 (8H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-fluorofenil)etil)benzoico

35

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,74-2,86 (4H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,04-7,22 (8H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz).

40 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45 2,19 (3H, s), 2,77-2,83 (4H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 11,2, 1,2 Hz), 7,08-7,18 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ácido 4-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

50 2,72-2,87 (4H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,05-7,29 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-metoxifenil)etil)benzoico

55

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,73-2,79 (4H, m), 3,71 (3H, s), 6,63 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 6,76 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02-7,14 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz).

60

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-hidroxifenil)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

65 2,70-2,79 (4H, m), 6,59 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,67 (1H, td, J = 7,4, 1,1 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J =

7,4, 1,6 Hz), 6,99-7,13 (SH, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,29 (1H, s).

Ácido 4-(2-(benzotiofen-3-il)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,93 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (1H, s), 6,99-7,08 (4H, m), 7,34-7,41 (3H, m), 7,76-7,85 (2H, m), 7,97-8,02 (1H, m).

10 Ácido 4-(2-(benzo-1,3-dioxol-5-il)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,72-2,77 (4H, m), 5,95 (2H, s), 6,59-6,65 (2H, m), 6,76-6,83 (3H, m), 7,10-7,15 (4H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz).

15 Ácido 4-(2-(3-aminofenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

20 2,62-2,76 (4H, m), 6,28 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,37 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,04-7,16 (4H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ácido 4-(2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,67-2,78 (4H, m), 4,18 (4H, s), 6,60-6,66 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, s), 7,07-7,16 (4H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz).

30 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

35 2,77-2,83 (4H, m), 3,70 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,71-6,78 (3H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,04-7,20 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ácido 4-(2-(4-etilfenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

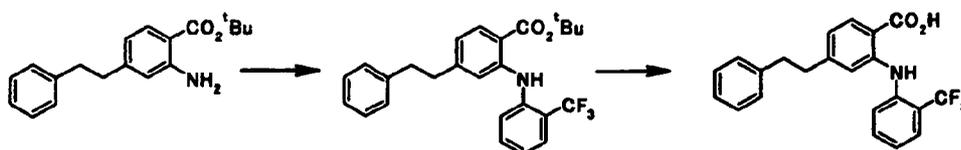
40 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,76-2,81 (4H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,05-7,15 (8H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz).

45 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)etil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

50 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,50-6,55 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,86-6,96 (4H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,8 9-12,02 (1H, ancho).

Ejemplo 169



55 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,11 ml de 2-bromobenzotrifluoruro, 0,22 g de carbonato de cesio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,5 mg de acetato de paladio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la

5 materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-fenetil-2-(2-(trifluorometil)anilino)benzoato de terc-butilo.

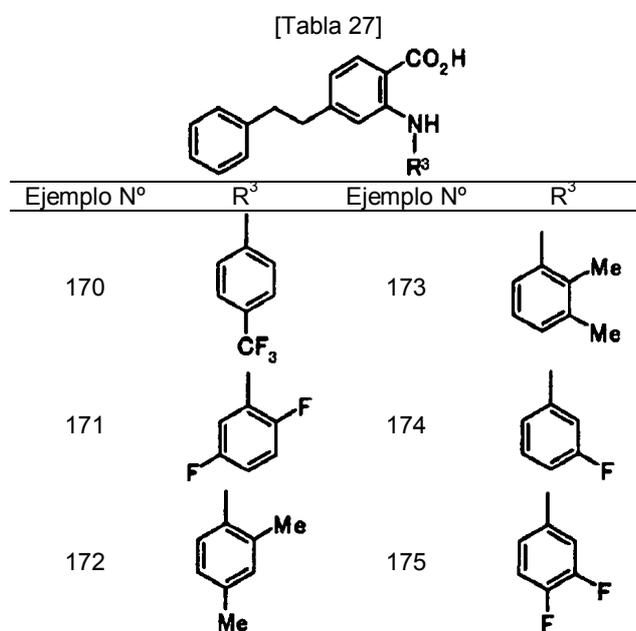
10 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 4-fenetil-2-(2-(trifluorometil)anilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-fenetil-2-(2-(trifluorometil)anilino)benzoico, 17 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 2,84 (4H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 7,13-7,32 (7H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,95 (1H, s), 13,13 (1H, s).

Ejemplo 170-175

20 Los compuestos mostrados en la Tabla 27 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 169.



25 Ácido 4-fenetil-2-(4-(trifluorometil)anilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

30 2,89 (4H, s), 6,85 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,13-7,31 (8H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,72 (1H, s), 13,11 (1H, s).

Ácido 2-(2,5-difluoroanilino)-4-fenetilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

35 2,88 (4H, s), 6,79-6,90 (2H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,12-7,37 (7H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,78 (1H, s), 13,17 (1H, s).

Ácido 2-(2,4-dimetilanilino)-4-fenetilbenzoico

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,10 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,72-2,84 (4H, m), 6,52-6,55 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,95-7,01 (2H, m), 7,08-7,27 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,36 (1H, s), 12,80 (1H, s).

45 Ácido 2-(2,3-dimetilanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,05 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,71-2,83 (4H, m), 6,49 (1H, dd, J = 6,2, 1,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,11-7,20 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,43 (1H, s), 12,83 (1H, s).

Ácido 2-(3-fluoroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

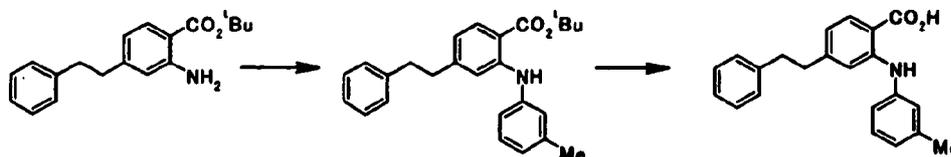
2,86 (4H, s), 6,74-6,89 (3H, m), 6,95 (1H, dt, J = 11,2, 2,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,15-7,22 (3H, m), 7,23-7,34 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,63 (1H, s), 13,03 (1H, s).

Ácido 2-(3,4-difluoroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,84 (4H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,84-6,95 (2H, m), 7,15-7,38 (7H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,53 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ejemplo 176



A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,10 ml de 3-bromotolueno, 0,22 g de carbonato de cesio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,5 mg de acetato de paladio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(3-metilanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(3-metilanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 77-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(3-metilanilino)-4-fenetilbenzoico, 15 mg de un sólido de color blanco.

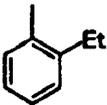
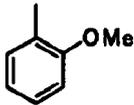
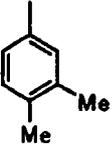
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,28 (3H, s), 2,77-2,88 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,83-6,89 (2H, m), 6,93-7,00 (2H, m), 7,14-7,22 (4H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,58 (1H, s), 12,91 (1H, s).

Ejemplo 177-181

Los compuestos mostrados en la Tabla 28 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 176.

[Tabla 28]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
177		179		181	
178		180			

Ácido 2-(4-metilanilino)-4-fenetilbenzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,28 (3H, s), 2,75-2,89 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,08-7,32 (7H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,52 (1H, s), 12,86 (1H, s).

10

Ácido 2-(3,4-dimetilanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,19 (6H, s), 2,72-2,88 (4H, m), 6,60-6,66 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,86-6,95 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12-7,30 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,50 (1H, s), 12,84 (1H, s).

Ácido 2-(2-etilanilino)-4-fenetilbenzoico

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

1,12 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,54 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,73-2,85 (4H, m), 6,60-6,70 (2H, m), 7,04-7,31 (9H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,54 (1H, s), 12,88 (1H, s).

25 Ácido 2-(4-cloroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 2,82-2,87 (4H, m), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,03-7,09 (2H, m), 7,15-7,34 (7H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,50-9,70 (1H, ancho), 12,80-13,20 (1H, ancho).

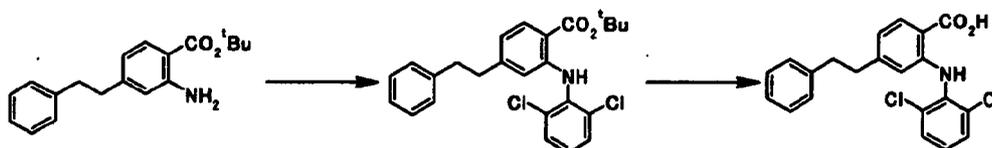
Ácido 2-(2-metoxianilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

35

2,78-2,89 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,67 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,87 (1H, t d, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,94-7,12 (4H, m), 7,15-7,30 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,56 (1H, s), 12,70-13,00 (1H, ancho).

Ejemplo 182



40

A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,23 g de 1,3-dicloro-2-yodobenceno, 0,22 g de carbonato de cesio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,0 mg

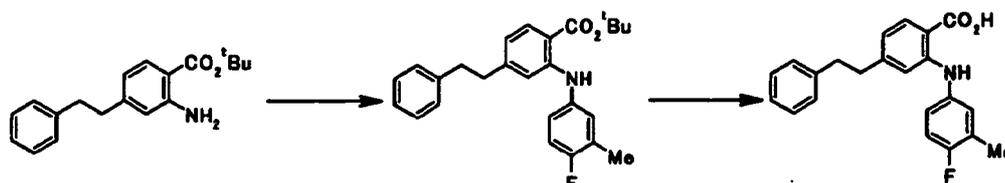
de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,5 mg de acetato de paladio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(2,6-dicloroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(2,6-dicloroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 75-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(2,6-dicloroanilino)-4-fenetilbenzoico, 9,4 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,76 (4H, m), 6,04 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 6,66 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz), 7,08-7,24 (5H, m), 7,36 (1H, t,  $J = 8,2$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 9,52 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ejemplo 183



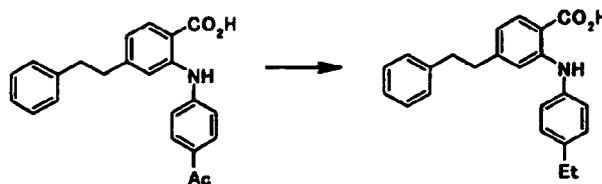
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 182.

Ácido 2-(4-fluoro-3-metilnilino)-4-fenetilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,21 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 2,76-2,87 (4H, m), 6,65 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 6,82 (1H, s), 6,87-6,93 (1H, m), 7,03-7,11 (2H, m), 7,13-7,22 (3H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 9,48 (1H, s), 12,75-13,05 (1H, ancho).

Ejemplo 184

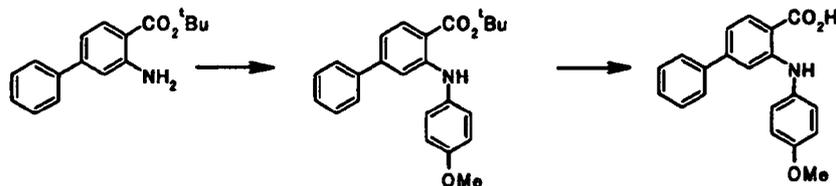


A una solución mixta en 1,0 ml de metanol y 1,0 ml de acetato de etilo de ácido 2-(4-acetylanilino)-4-fenetilbenzoico, 10 mg, se le añadieron 2,0 mg de paladio al 5%-carbono a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(4-etilanilino)-4-fenetilbenzoico, 9,7 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,17 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,53 (2H, c,  $J = 7,6$  Hz), 2,72-2,88 (4H, m), 6,49 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz), 6,86-6,92 (3H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,16-7,30 (5H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 11,70-11,85 (1H, ancho).

## Ejemplo 185



5 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 94 mg, se le añadieron 0,20 g de 4-yodoanisol, 0,23 g de carbonato de cesio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 10  
10 0,20 g de 4-yodoanisol, 0,23 g de carbonato de cesio, 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-metoxianilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

20 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-metoxianilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-metoxianilino)-4-fenilbenzoico, 44 mg de un sólido de color amarillo.

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,77 (3H, s), 6,95-7,01 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 7,35-7,48 (3H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,51 (1H, s), 13,00 (1H, s).

30 Ejemplo 186,187

Los compuestos mostrados en la Tabla 29 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 185.

[Tabla 29]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
186		187	

35 Ácido 2-(2-metoxianilino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

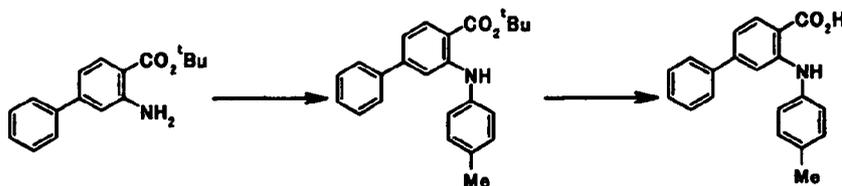
40 3,84 (3H, s), 6,95-7,20 (4H, m), 7,36-7,53 (5H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,65 (1H, s), 12,85-13,15 (1H, ancho).

Ácido 2-(3-cloroanilino)-4-fenilbenzoico

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,31-7,51 (7H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,68 (1H, s), 13,21 (1H, s).

## Ejemplo 188



A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 94 mg, se le añadieron 0,11 ml de 4-bromotolueno, 0,23 g de carbonato de cesio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-metilanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-metilanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-metilanilino)-4-fenilbenzoico, 8,7 mg de un sólido de color blanco.

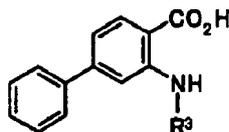
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,30 (3H, s), 7,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,12-7,28 (4H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,36-7,48 (3H, m), 7,53-7,58 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s), 13,06 (1H, s).

## Ejemplo 189-194

Los compuestos mostrados en la Tabla 30 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 188.

[Tabla 30]



Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
189		191		193	
190		192		194	

Ácido 2-(3-metilanilino)-4-fenilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,31 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,37-7,49 (4H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,67 (1H, s), 13,10 (1H, s).

Ácido 4-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)anilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,13 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,33-7,50 (8H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,74 (1H, s), 13,20 (1H, s).

Ácido 4-fenil-2-(3-(trifluorometoxi)anilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,31-7,54 (7H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,74 (1H, s), 13,24 (1H, s).

Ácido 2-(4-nitroanilino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,35-7,53 (6H, m), 7,70-7,76 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,92 (1 H, s), 13,37 (1H, s).

Ácido 2-(4-metoxi-2-metil-anilino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

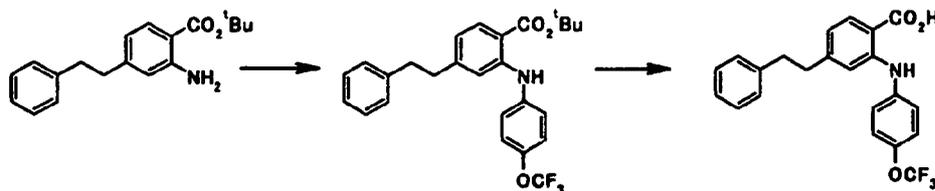
2,18 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,71-6,75 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 6,91-6,96 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34-7,50 (5H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,34 (1H, s), 12,95 (1H, s).

Ácido 4-fenil-2-(2-(trifluorometoxi)anilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,14-7,22 (2H, m), 7,38-7,51 (6H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,07 (1H, s), 13,33 (1H, s).

Ejemplo 195



A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,13 ml de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzene, 0,23 g de carbonato de cesio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)anilino)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 4-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)anilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)anilino)benzoico, 20 mg de un sólido de color blanco.

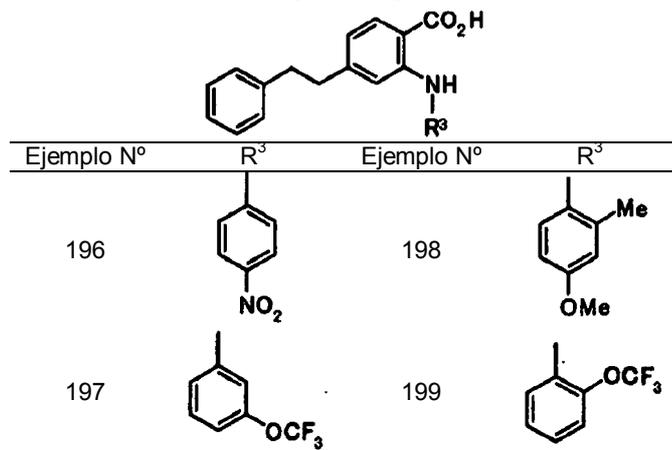
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,85 (4H, s), 6,72-6,78 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,11-7,30 (9H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,62 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ejemplo 196-199

Los compuestos mostrados en la Tabla 31 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 195.

[Tabla 31]



5 Ácido 2-(4-nitroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,92 (4H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,06-7,12 (2H, m), 7,18-7,32 (6H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,05-8,11 (2H, m), 9,82 (1H, s), 13,10-13,35 (1H, ancho).

15 Ácido 4-fenetil-2-(3-(trifluorometoxi)anilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,86 (4H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,15-7,21 (3H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,62 (1 H, s), 13,05 (1H, s).

20 Ácido 2-(4-metoxi-2-metilanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

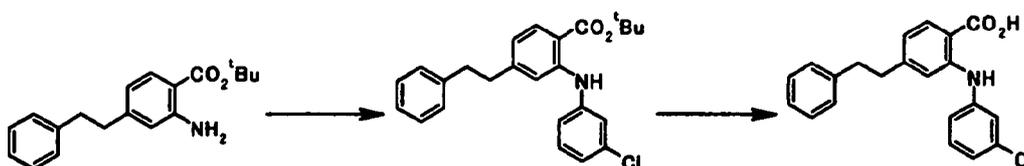
2,09 (3H, s), 2,69-2,81 (4H, m), 3,76 (3H, s), 6,33 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,3,1,5 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,09-7,27 (5H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,22 (1H, s), 12,74 (1H, s).

30 Ácido 4-fenetil-2-(2-(trifluorometoxi)anilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,87 (4H, m), 6,76-6,81 (1H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,15-7,23 (3H, m), 7,24-7,34 (4H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,98 (1H, s), 13,14 (1H, s).

Ejemplo 200



35 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,11 ml de 1-cloro-3-yodobenceno, 0,23 g de carbonato de cesio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica

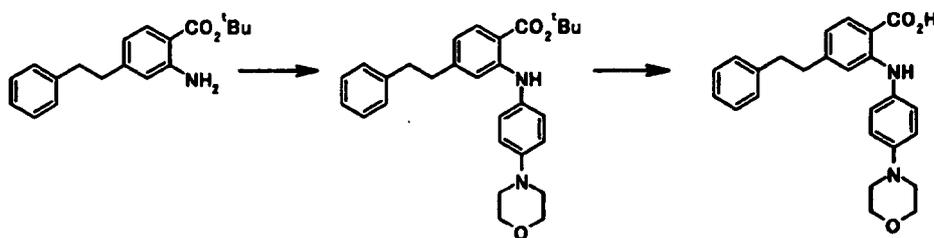
se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(3-cloroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(3-cloroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(3-cloroanilino)-4-fenetilbenzoico, 21 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,86 (4H, s), 6,76 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,97-7,06 (3H, m), 7,15-7,21 (4H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,58 (1H, s), 13,02 (1H, s).

Ejemplo 201



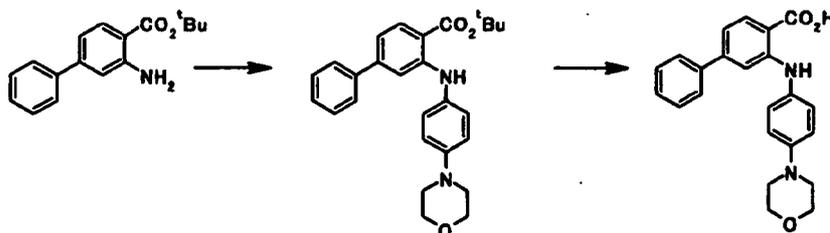
A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,21 g de 4-(4-bromofenil)morfolina, 0,23 g de carbonato de cesio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 0,21 g de 4-(4-bromofenil)morfolina, 0,23 g de carbonato de cesio, 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-morfolinoanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-morfolinoanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 45-80%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-morfolinoanilino)-4-fenetilbenzoico, 11 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,72-2,85 (4H, m), 3,09 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,72 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12-7,22 (3H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,40 (1H, s), 12,76 (1H, s).

Ejemplo 202



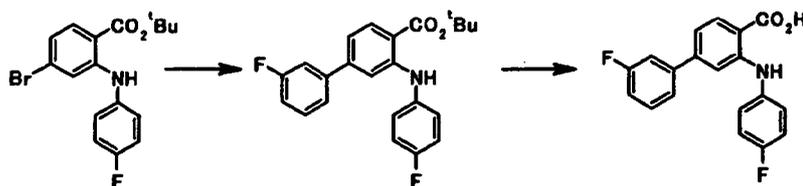
A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 94 mg, se le añadieron 0,21 g de 4-(4-bromofenil)morfolina, 0,23 g de carbonato de cesio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 0,21 g de 4-(4-bromofenil)morfolina, 0,23 g de carbonato de cesio, 1,6 mg de acetato de paladio, 3,2 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 8,3 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-morfolinoanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-morfolinoanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-80%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-morfolinoanilino)-4-fenilbenzoico, 31 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,10 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,8 Hz), 6,93-6,99 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,47 (3H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,50 (1H, s), 12,96 (1H, s).

#### Ejemplo 203



A una solución en 2,1 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,6 ml de etanol, 0,3 ml de agua, 46 mg de ácido 3-fluorofenilborónico, 69 mg de hidrogenocarbonato sódico y 16 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 16 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron tolueno y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fluorofenil)benzoato de terc-butilo.

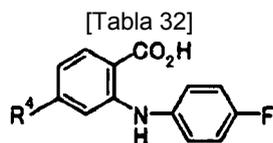
Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fluorofenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fluorofenil)benzoico, 56 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,29 (4H, m), 7,35-7,45 (4H, m), 7,49 (1H, td, J = 8,1, 6,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,63 (1H, s), 13,12-13,21 (1H, ancho).

#### Ejemplo 204-223

Los compuestos mostrados en la Tabla 32 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 203.



Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
204		211		218	
205		212		219	
206		213		220	
207		214		221	
208		215		222	
209		216		223	
210		217			

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-fluorofenil)benzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,17-7,38 (7H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 7,50 (1H, td, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,60 (1H, s), 13,18 (1H, s).

10

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,25 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,18-7,27 (3H, m), 7,29-7,40 (5H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,58-9,70 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)benzoico

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,21 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,80-6,90 (1H, m), 7,05 (1H, td, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 10,2, 4 Hz), 7,16-7,24 (3H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,59 (1H, s), 13,00-13,20 (1H, ancho).

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,50-9,70 (1H, ancho), 13,00-13,30 (1H, ancho).

Ácido 4-(2-clorofenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

## ES 2 395 952 T3

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,81 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,38-7,42 (3H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,60 (1H, s).

5

Ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

10 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,99-7,27 (7H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,61 (1H, s), 13,04 (1H, s).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-isopropoxifenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15

1,27 (6H, d, J = 6,1 Hz), 4,64 (1H, sep, J = 6,1 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,26 (3H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,60 (1H, s), 13,01 (1H, s).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-nitrofenil)benzoico

20

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 7,15 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,35-7,42 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,00-8,07 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,33 (1H, t, J = 1,9 Hz), 9,60-9,80 (1H, ancho), 13,00-13,04 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-nitrofenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 7,14 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,65 (1H, s), 13,10-13,40 (1H, ancho).

Ácido 4-(2,3-dimetilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

35

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,09 (3H, s), 2,26 (3H, s), 6,68 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,12-7,22 (3H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,59 (1H, s), 13,07 (1H, s).

40 Ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,17-7,29 (5H, m), 7,32-7,39 (3H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,57-9,65 (1H, ancho), 12,90-13,20 (1H, ancho).

Ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

50

1,99 (6H, s), 6,54 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,05-7,10 (2H, m), 7,11-7,22 (3H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,59 (1H, s), 13,08 (1H, s).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-hidroxifenil)benzoico

55

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

60 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,14-7,21 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,29-7,37 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,56 (1H, s), 9,63 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ácido 4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

65 2,19 (6H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,13 (2H, s), 7,19-7,25 (3H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,3

Hz), 8,48 (1H, s), 9,59 (1H, s), 12, 96 (1H, s).

Ácido 4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,88 (3H, s), 7,04 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,19-7,25 (4H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,52 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,62 (1H, s), 13,09 (1H, s).

10 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-metilfenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,35 (3H, s), 7,03 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,18-7,26 (4H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,97 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,50-9,70 (1H, ancho), 12,90-13,20 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(trifluorometoxi)fenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

20 6,85 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,5$  Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,42-7,56 (4H, m), 7,98 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,57 (1H, s), 13,10-13,30 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzoico

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

7,08 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz), 7,18-7,30 (3H, m), 7,34-7,44 (3H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 7,99 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 9,66 (1H, s), 12,90-13,30 (1H, ancho).

30 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

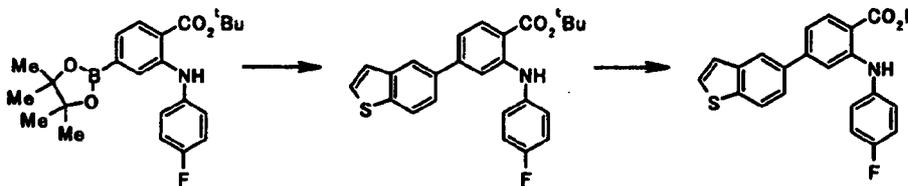
35 7,06 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,18-7,28 (3H, m), 7,33-7,47 (4H, m), 7,67-7,74 (2H, m), 7,99 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,63 (1H, s), 13,15 (1H, s).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)benzoico

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,51 (2H, s), 6,87 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,99 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,6$  Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,32-7,44 (4H, m), 7,94 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 9,60 (1H, s), 10,48 (1H, s), 13,01 (1H, s).

45 Ejemplo 224



A una solución en 1,6 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo, 79 mg, se le añadieron 0,60 ml de etanol, 0,30 ml de agua, 61 mg de 5-bromobenzotiofeno, 48 mg de hidrogenocarbonato sódico y 11 mg *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 4-(benzotiofen-5-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 4-(benzotiofen-5-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 80-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-(benzotiofen-5-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 16 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,13 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,34-7,43 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,66 (1H, s), 13,10 (1H, s).

Ejemplo 225-231

15 Los compuestos mostrados en la Tabla 33 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 224.

[Tabla 33]

Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>	Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
225		228		231	
226		229			
227		230			

20 Ácido 4-(benzofuran-5-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,00 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,64 (1H, s), 12,95-13,20 (1H, ancho).

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(quinoxalin-6-il)benzoico

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,21-7,30 (3H, m), 7,39-7,47 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,94-9,01 (2H, m), 9,67 (1H, s).

35 Ácido 4-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,17 (3H, s), 6,73 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 7,16-7,24 (3H, m), 7,28-7,36 (4H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,60 (1H, s), 13,14 (1H, s).

Ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,78 (3H, s), 6,87 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,26 (3H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,54 (1H, s), 13,10 (1H, s).

Ácido 4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

50

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,98-7,06 (2H, m), 7,17-7,27 (3H, m), 7,32-7,41 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,60 (1 H, s), 10,44 (1H, s), 13,05 (1H, s).

5

Ácido 4-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

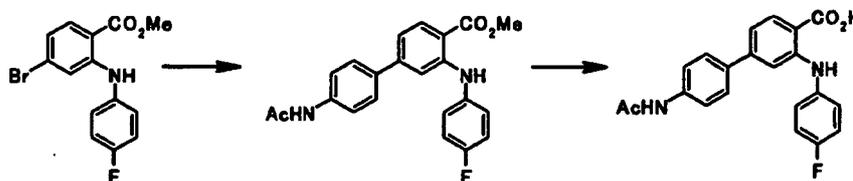
10 2,35 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,33-7,47 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s), 13, 14 (1H, s).

Ácido 4-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,22 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,13-7,36 (6H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s), 13,05-13,25 (1H, ancho).

20 Ejemplo 232

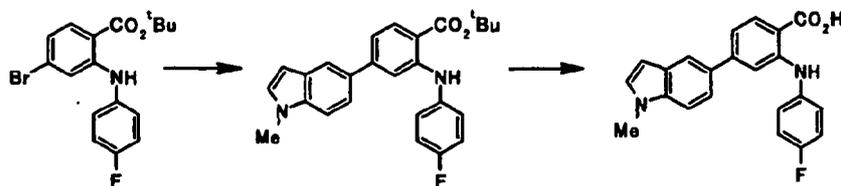


A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de metilo, 70 mg, se le añadieron 77 mg de ácido 4-(acetamido)fenilborónico, 69 mg de carbonato sódico y 31 mg de di(acetato)diclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron 39 mg de ácido 4-(acetamido)fenilborónico 22 mg de carbonato sódico, y se agitó a 95 °C durante 14 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 2,0 ml de etanol y 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa hidróxido sódico, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,50 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, 3,0 ml de agua y 4,0 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 40-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-(4-(acetamido)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 14 mg de un sólido de color amarillo pálido.

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,05 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,18-7,28 (3H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s), 10,07 (1H, s).

Ejemplo 233



45

A una solución en 2,1 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,60 ml de etanol, 0,30 ml de agua, 84 mg de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, 69 mg de hidrogenocarbonato sódico y 16 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron tolueno y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se

50

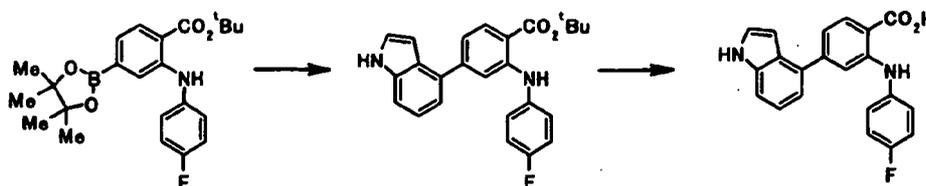
recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)benzoato de terc-butilo.

5 Al 2-(4-fluoroanilino)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron 1,5 ml de dioxano, 1,5 ml de metanol y 0,29 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,20 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se agitó a 55 °C durante 1 hora y 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 0,29 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, se agitó a 55 °C durante 1 hora y 20 minutos, se añadieron 0,29 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, se agitó a 55 °C durante 1 hora, se añadieron 0,29 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se agitó a 55 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron tolueno y agua. La capa de agua se separó y se recogió, se ajustó a pH 3,4 con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico después del lavado con tolueno, y se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)benzoico, 37 mg de un sólido de color amarillo pálido.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,80 (3H, m), 6,46-6,49 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,33-7,40 (4H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 8,3 Hz).

25 Ejemplo 234



A una solución en 1,6 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo, 60 mg, se le añadieron 0,60 ml de etanol, 0,30 ml de agua, 0,034 ml de 4-bromoindol, 30 mg de hidrogenocarbonato sódico y 8,4 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-4-il)benzoato de terc-butilo.

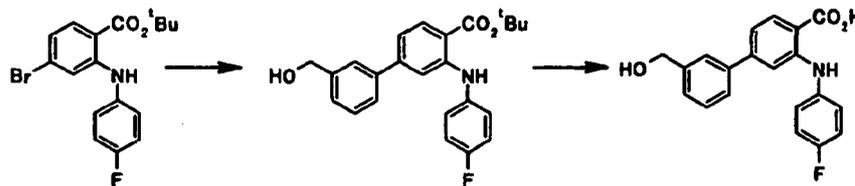
Al 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-4-il)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron 1,0 ml de metanol, 1,0 ml de dioxano y 0,23 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, se agitó a 50 °C durante 2 horas y 30 minutos, posteriormente se añadieron 0,23 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, se agitó a 50 °C durante 4 horas, además, se añadieron 0,23 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron tolueno y agua. La capa de agua se separó y se recogió, se ajustó a pH 3,0 con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico después del lavado con tolueno, y se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-4-il)benzoico, 23 mg de un sólido de color amarillo.

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,44-6,48 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,12-7,26 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,34-7,44 (4H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,59 (1H, s), 11,29 (1H, s), 12,90-13,15 (1H, ancho).

55

## Ejemplo 235



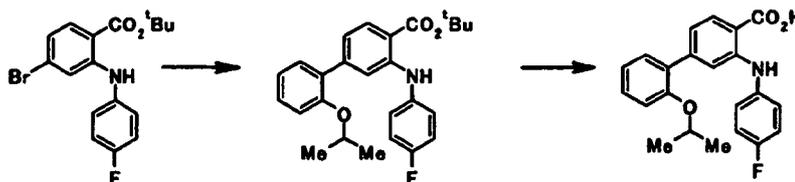
5 A una solución en 2,5 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 80 mg, se le añadieron 50 mg de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, 58 mg de carbonato sódico y 7,0 mg de di(acetato)diclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 19 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 7,0 mg de di(acetato)diclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero, y se agitó a 110 °C durante 30 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-(hidroximetil)fenil)benzoato de terc-butilo.

15 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-(hidroximetil)fenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 70-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(3-(hidroximetil)fenil)benzoico, 7,7 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,23 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,19-7,28 (3H, m), 7,31-7,45 (5H, m), 7,51 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s).

## Ejemplo 236



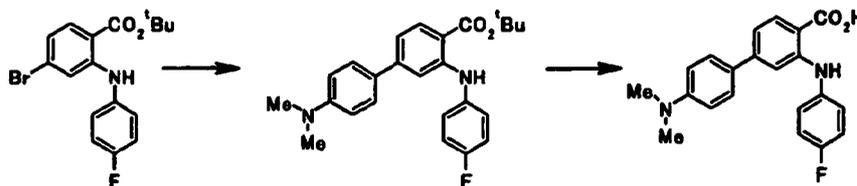
30 A una solución en 1,6 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 70 mg, se le añadieron 0,60 ml de etanol, 0,30 ml de agua, 0,048 ml de ácido 2-isopropoxifenilborónico, 48 mg de hidrogenocarbonato sódico y 11 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-isopropoxifenil)benzoato de terc-butilo.

40 Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-isopropoxifenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 80-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-isopropoxifenil)benzoico, 16 mg de un sólido de color blanco.

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

50 1,11 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,57 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8, 3,1,6 Hz), 6,94-7,01 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,36 (7H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,53 (1H, s), 13,00 (1H, s).

## Ejemplo 237



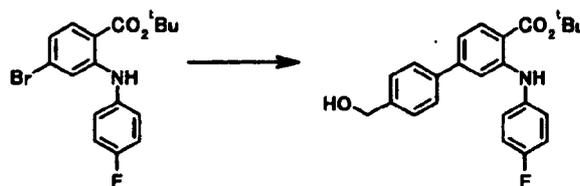
5 A una solución en 1,6 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 70 mg, se le añadieron 0,60 ml de etanol, 0,30 ml de agua, 47 mg de ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, 48 mg de hidrogenocarbonato sódico y 11 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

15 Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 4-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 33 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 2,93 (6H, s), 6,73-6,80 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,59 (1H, s), 12,92 (1H, s).

## Ejemplo 238

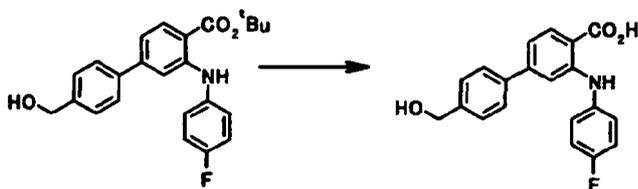


30 A una solución en 4,0 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,20 g, se le añadieron 1,2 ml de etanol, 0,60 ml de agua, 91 mg de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico, 0,12 g de hidrogenocarbonato sódico y 35 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(hidroximetil)fenil)benzoato de terc-butilo, 64 mg de un sólido de color amarillo pálido.

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

45 1,58 (9H, s), 4,50-4,54 (2H, m), 5,22 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,34-7,41 (4H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,37 (1H, s).

## Ejemplo 239

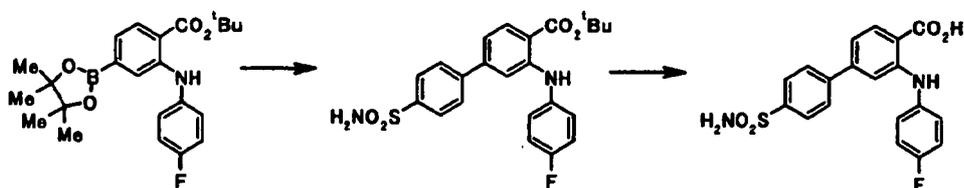


Una solución en 5,0 ml de ácido trifluoroacético de 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(hidroximetil)fenil)benzoato de terc-butilo, 64 mg, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(4-(hidroximetil)fenil)benzoico, 2,0 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

4,52 (2H, d, J = 4,4 Hz), 5,20-5,26 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,15-7,30 (3H, m), 7,32-7,42 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,56-9,74 (1H, ancho).

## Ejemplo 240



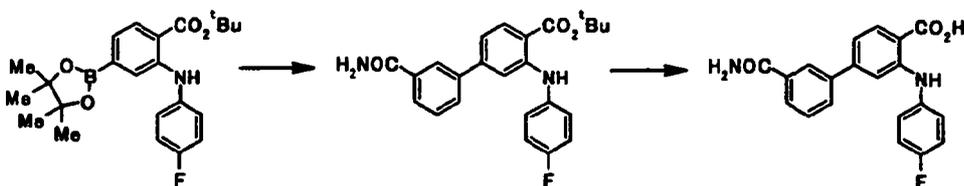
A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-(4-fluoroanilino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo, 0,15 g, se le añadieron 0,90 ml de etanol, 0,45 ml de agua, 85 mg de 4-bromobencenosulfonamida, 0,10 g de hidrogenocarbonato sódico y 21 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 4-(4-(aminosulfonil)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

Una solución en 3,0 ml de ácido trifluoroacético del 4-(4-(aminosulfonil)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(4-(aminosulfonil)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 20 mg de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,30-7,40 (5H, m), 7,74-7,81 (2H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,63-9,68 (1H, ancho), 13,16-13,24 (1H, ancho).

## Ejemplo 241



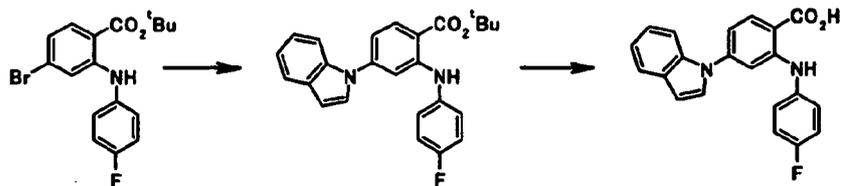
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 240.

Ácido 4-(4-(aminocarbonil)fenil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,34-7,46 (3H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,68-7,74 (1H, m), 7,85-7,90 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,04-8,12 (2H, m), 9,64 (1H, s), 13,12-13,17 (1H, ancho).

## 5 Ejemplo 242



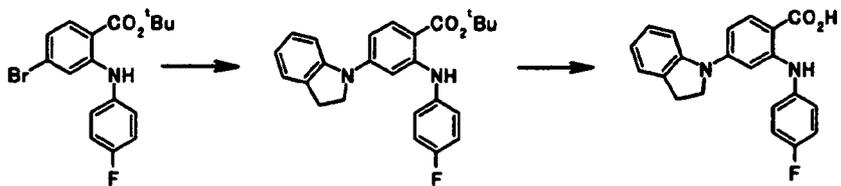
A una solución en 3,0 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 48 mg de 1H-indol, 0,12 g de fosfato tripotásico, 8,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 2,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina y 7,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 8,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 2,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina y 7,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 8,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 2,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina y 7,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron tolueno y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-1-il)benzoato de terc-butilo.

Al 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron 1,5 ml de dioxano, 1,5 ml de metanol y 0,41 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se agitó a 40 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 0,41 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua, se ajustó a pH 3,6 con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico, y se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 60-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(1H-indol-1-il)benzoico, 6,0 mg de un sólido de color blanco.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,70 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,10-7,16 (1H, m), 7,18-7,27 (3H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61-7,66 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,73 (1H, s).

## 40 Ejemplo 243



A una solución en 3,0 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,046 ml de indolina, 0,18 g de carbonato de cesio, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 7,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y 1,0 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Se le añadieron 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 7,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y 1,0 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Se le añadieron 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 7,0 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y 1,0 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron tolueno y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a

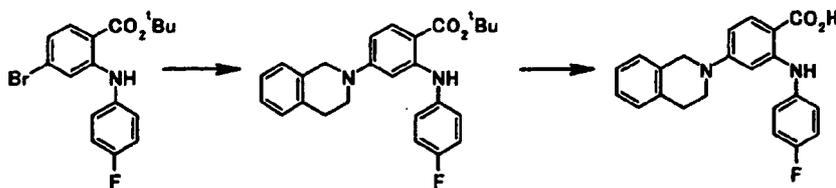
presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo.

- 5 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-(4-fluoroanilino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 10 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(indolin-1-il)benzoico, 22 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 15 3,06 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,91 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,17-7,27 (3H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,66 (1H, s).

Ejemplo 244



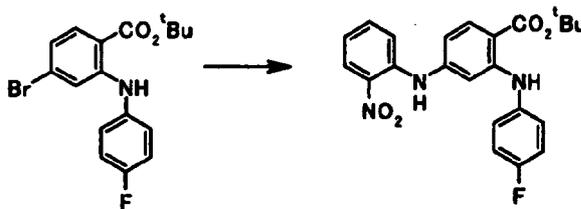
- 20 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 243.

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)benzoico

- 25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,88 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,42 (2H, s), 6,45 (1 H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,16-7,23 (6H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,70 (1H, s).

- 30 Ejemplo 245



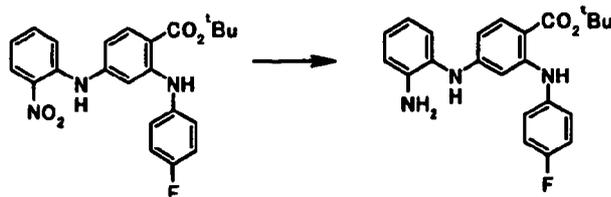
- A una solución en 3,0 ml de tolueno de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,30 g, se le añadieron 0,17 g de 2-nitroanilina, 0,53 g de carbonato de cesio, 8,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 4,0 mg de acetato de paladio y 20 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se le añadieron 8,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 4,0 mg de acetato de paladio y 20 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Se le añadieron 8,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 4,0 mg de acetato de paladio y 20 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, tolueno, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-nitroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,35 g de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (CDCl $_3$ ) valor  $\delta$ :

- 50

1,62 (9H, s), 6,57 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,81-6,87 (1H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,17-7,24 (2H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,14-8,19 (1H, m), 9,29 (1H, s), 9,57 (1H, s).

## Ejemplo 246



5

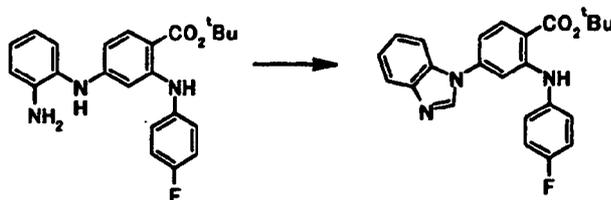
A una solución mixta en 10 ml de tetrahidrofurano y 5,0 ml de acetato de etilo de 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-nitroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,35 g, se le añadieron 74 mg de paladio al 10%-carbono, se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos, y posteriormente se agitó a 34 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar 4-((2-aminofenil)amino)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,15 g de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

15

1,57 (9H,s), 5,34 (1H, s), 6,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 6,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,70-6,79 (2H, m), 6,94-7,10 (4H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,57 (1H, s).

## Ejemplo 247



20

Se añadieron 0,10 g de acetato de formamidina a una solución en 3,0 ml de etilenglicol monometil éter de 4-((2-aminofenil)amino)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,15 g, a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 4-(1H-benzimidazol-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,16 g de un sólido de color rojo pálido.

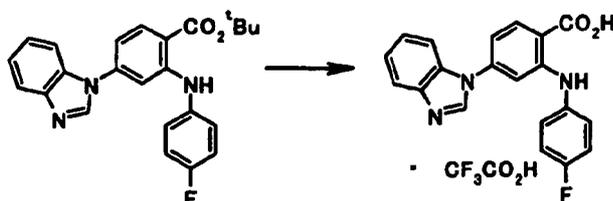
30

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

35

1,65 (9H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,04-7,11 (3H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,82-7,86 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,68 (1H, s).

## Ejemplo 248



40

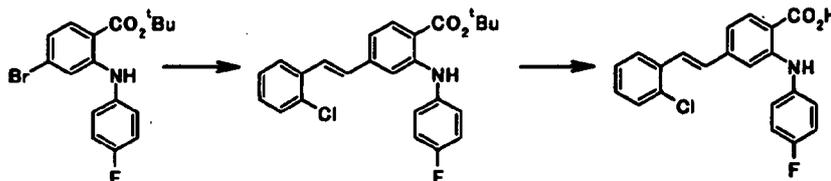
Una solución en 7,5 ml de ácido trifluoroacético de 4-(1H-benzimidazol-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,16 g, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y la materia sólida se filtró para dar trifluoroacetato del

ácido 4-(1H-bencimidazol-1-il)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 99 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 5 7,10 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,20-7,26 (3H, m), 7,36-7,48 (4H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,91 (1H, s), 9,79 (1H, s).

Ejemplo 249



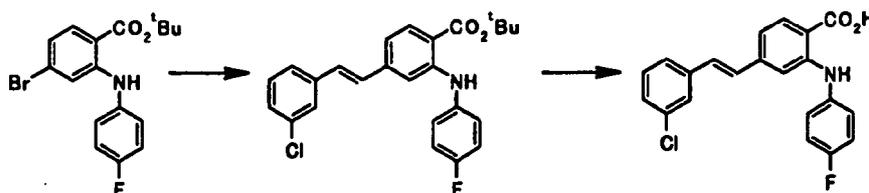
- 10 A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,15 g, se le añadieron 0,15 ml de 2-cloroestireno, 0,35 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 4,6 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 130 °C durante 4 horas. Se añadieron 0,052 ml de 2-cloroestireno, 0,087 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 9,2 mg de acetato de paladio, y se agitó a 130 °C durante 2 horas. Se añadieron 4,6 mg de acetato de paladio y 5,9 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó a 130 °C durante 8 horas.
- 15 Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, el disolvente se retiró a presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó por
- 20 cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

- Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 4-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 85-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 4,6 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 30 7,08-7,14 (1H, m), 7,20-7,51 (10H, m), 7,86-7,95 (2H, m), 9,59 (1H, s), 13,06 (1H, s).

Ejemplo 250



- 35 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 249.

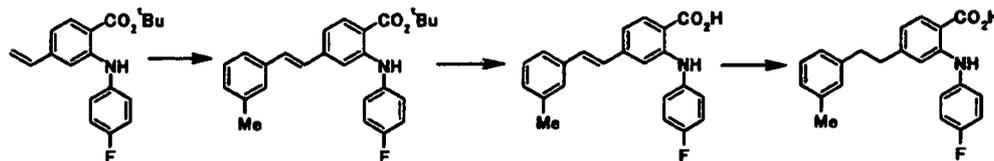
Ácido 4-((E)-2-(3-clorofenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 40 7,11 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,18-7,42 (9H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,60 (1H, s), 13,03 (1H, s).

45

## Ejemplo 251



A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,058 ml de 3-bromotolueno, 0,17 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 6,0 mg de (E)-di( $\mu$ -acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II) a temperatura ambiente, y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se le añadieron 6,0 mg de (E)-di( $\mu$ -acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II), y se agitó a 110 °C durante 2 horas. Se le añadieron 0,040 ml de 3-bromotolueno, 0,068 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 6,0 mg de (E)-di( $\mu$ -acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II), y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, el disolvente se retiró a presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metilfenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

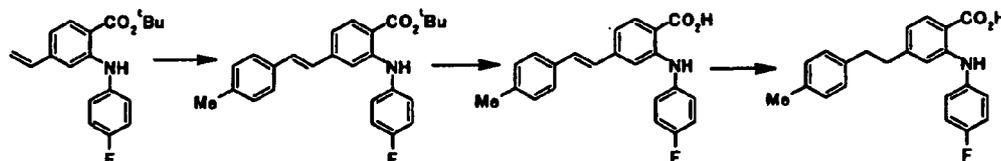
Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metilfenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 60-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metilfenil)vinil)benzoico.

Al ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-metilfenil)vinil)benzoico obtenido se le añadieron secuencialmente 1,0 ml de acetato de etilo, 1,0 ml de metanol y 2,0 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-metilfenil)etil)benzoico, 3,0 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,26 (3H, s), 2,70-2,84 (4H, m), 6,56 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 6,83 (1H, s), 6,93-7,10 (7H, m), 7,12-7,18 (1H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz).

## Ejemplo 252



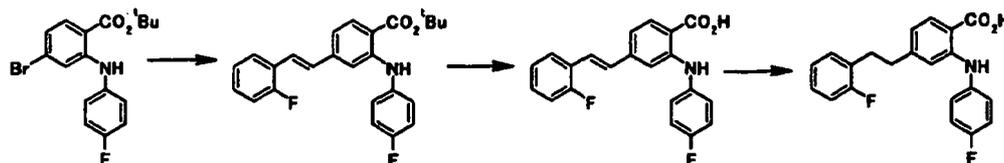
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 251.

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-metilfenil)etil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,26 (3H, s), 2,69-2,83 (4H, m), 6,49 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 6,91-7,11 (8H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 12,04 (1H, s).

## Ejemplo 253



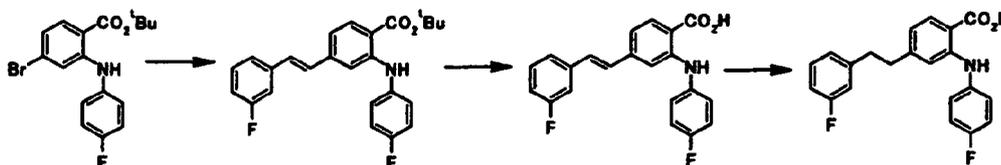
A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,15 g, se le añadieron 0,15 g de 2-fluoroestireno, 0,35 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 4,6 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 130 °C durante 4 horas. Se le añadieron 0,05 g de 2-fluoroestireno, 0,087 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 4,8 mg de (E)-di(μ-acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II), y se agitó a 130 °C durante 2 horas. Se le añadieron 9,6 mg de (E)-di(μ-acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II) y 5,9 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó a 130 °C durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, el disolvente se retiró a presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(2-fluorofenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(2-fluorofenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron secuencialmente 2,0 ml de ácido acético, 2,0 ml de dioxano y 22 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. Al residuo obtenido se le añadieron diisopropil éter y hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-fluorofenil)etil)benzoico, 44 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,73-2,91 (4H, m), 6,57-6,63 (1H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 7,01-7,30 (8H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 254



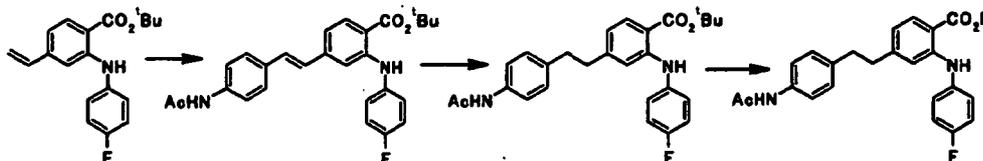
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 253.

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-fluorofenil)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,76-2,89 (4H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,97-7,20 (7H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 255



A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,15 g, se le añadieron 0,37 g de N-(4-yodofenil)acetamida, 0,41 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 5,4 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 130 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para dar 4-((E)-2-(4-(acetamido)fenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

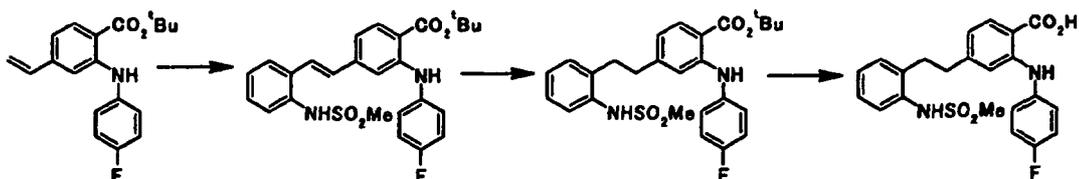
Al 4-((E)-2-(4-(acetamido)fenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron secuencialmente 2,0 ml de ácido acético, 2,0 ml de dioxano y 30 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al residuo obtenido, y se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(2-(4-(acetamido)fenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 60 mg de un sólido de color blanco.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,02 (3H, s), 2,77 (4H, s), 6,65 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,71-6,75 (1H, m), 7,01-7,07 (4H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 7,47 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,48 (1H, s), 9,87 (1H, s), 12,89 (1H, s).

10 Ejemplo 256



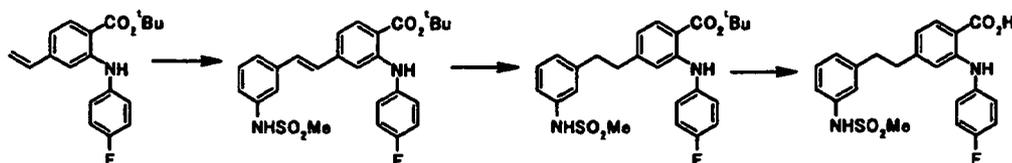
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 255.

15 Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-(metanosulfonamido)fenil)etil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

20 2,76-2,82 (2H, m), 2,91-3,00 (5H, m), 6,71 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,91-6,96 (1H, m), 7,13-7,26 (7H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 9,07 (1H, s), 9,55 (1H, s), 12, 80-13,00 (1H, ancho).

Ejemplo 257



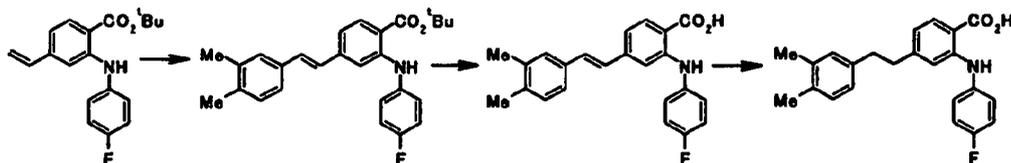
25 Se añadieron 0,36 g de N-(3-bromofenil)metanosulfonamida, 0,41 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 5,4 mg de acetato de paladio a una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,15 g, a temperatura ambiente, y se agitó a 130 °C durante 4 horas. Se le añadieron 0,12 g de N-(3-bromofenil)metanosulfonamida, 0,10 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 5,4 mg de (E)-di( $\mu$ -acetato)bis(o-(di-  
30 toliilfosfino)encil)dipaladio (II), y se agitó a 130 °C durante 2 horas. Se le añadieron 11 mg de (E)-di( $\mu$ -acetato)bis(o-(di-  
o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II) y 6,9 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó a 130 °C durante 8  
horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una  
solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a  
presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución  
acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó  
35 por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de  
etilo = 1:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-(metanosulfonamido)fenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron secuencialmente 2,0 ml de ácido acético, 2,0 ml de dioxano y 37 mg de paladio al 10%-carbono al 2-  
40 (4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(3-(metanosulfonamido)fenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó en una  
atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión  
reducida después de que la materia insoluble se filtrara. Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al residuo  
obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo  
obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-  
45 (metanosulfonamido)fenil)etil)benzoico, 75 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,75-2,84 (4H, m), 2,88 (3H, s), 6,63-6,68 (1H, m), 6,75-6,79 (1H, m), 6,91 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,96 (1H, s), 7,02-7,18  
50 (5H, m), 7,23 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,50 (1H, s), 9,63 (1H, s), 12,90 (1H, s).

## Ejemplo 258



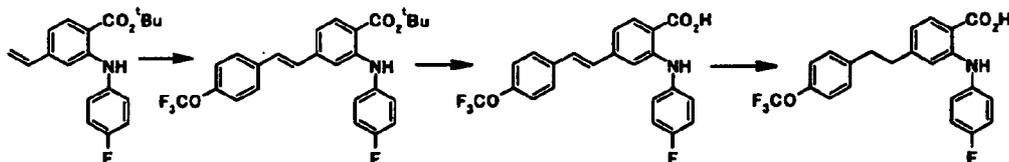
5 A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,15 g, se le añadieron 0,19 ml de 4-bromo-o-xileno, 0,41 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 5,4 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 130 °C durante 4 horas. Se le añadieron 0,063 ml de 4-bromo-o-xileno, 0,10 ml de N,N-diciclohexilmetilamina y 5,4 mg de (E)-di(μ-acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II), y se agitó a 130 °C durante 2 horas. Se le añadieron 11 mg de (E)-di(μ-acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II) y 6,9 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó a 130 °C durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-((E)-2-(3,4-dimetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

20 Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético de 4-((E)-2-(3,4-dimetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 85-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-((E)-2-(3,4-dimetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico.

25 Al ácido 4-((E)-2-(3,4-dimetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico obtenido se le añadieron secuencialmente 1,0 ml de acetato de etilo, 1,0 ml de metanol y 10 mg paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara para dar ácido 4-(2-(3,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 2,5 mg de un sólido de color blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :  
2,16 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,68-2,81 (4H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,80-7,04 (4H, m), 7,08-7,17 (4H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,51 (1H, s), 12,90 (1H, s).

## Ejemplo 259



35 A una solución en 3,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,12 g de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzene, 0,15 ml de tributilamina y 3,6 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se le añadieron 3,6 mg de acetato de paladio, y se agitó a 130 °C durante 6 horas. Se le añadieron 0,12 g de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzene, 0,076 ml de tributilamina y 6,3 mg de (E)-di(μ-acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)encil)dipaladio (II), y se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó y se recogió, y el disolvente se retiró a presión reducida después de un lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

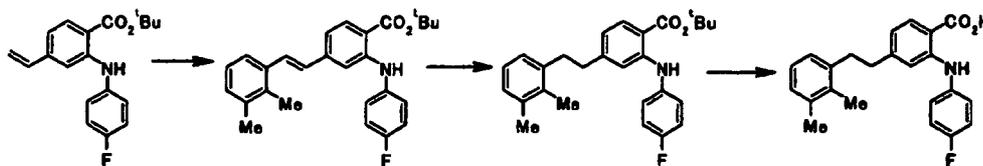
50 Una solución en 10 ml de ácido trifluoroacético del 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 60-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)vinil)benzoico.

Al ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)vinil)benzoico obtenido se le añadieron secuencialmente 1,0 ml de acetato de etilo, 1,0 ml de metanol y 2,0 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzoico, 3,4 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,74-2,82 (2H, m), 2,84-2,93 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,83 (1H, s), 6,95-7,08 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 260



A una solución en 2,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,064 ml de 3-bromo-o-xileno, 0,15 ml de tributilamina, 4,0 mg de acetato de paladio y 3,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 2 horas. Se le añadieron 4,0 mg acetato de paladio y 3,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 2 horas. Se le añadieron 0,064 ml de 3-Bromo-o-xileno, 0,11 ml de tributilamina, 4,0 mg de acetato de paladio y 3,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 4-((E)-2-(2,3-dimetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

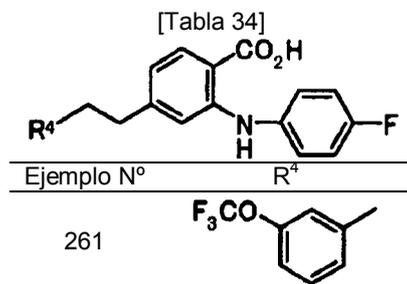
Al 4-((E)-2-(2,3-dimetilfenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron secuencialmente 1,5 ml de acetato de etilo, 1,5 ml de metanol y 27 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas y 20 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. Al residuo obtenido se le añadieron 1,0 ml de diclorometano y 7,5 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-((E)-2-(2,3-dimetilfenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 17 mg de un sólido de color blanco.

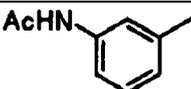
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,09 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,77 (1H, s), 6,87-6,92 (1H, m), 6,96 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,07-7,15 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,47-9,57 (1H, ancho), 12,85-12,96 (1H, ancho).

Ejemplo 261-262

Los compuestos mostrados en la Tabla 34 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 260.



Ejemplo N°	R <sup>4</sup>
262	

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

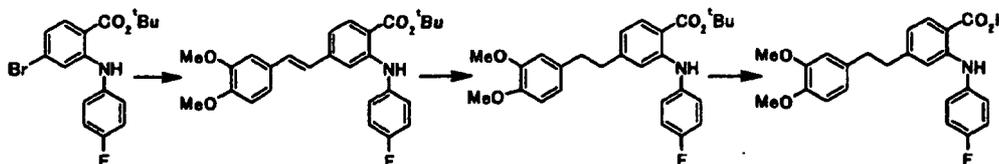
2,78-2,92 (4H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80 (1H, s), 7,07-7,23 (7H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,47-9,55 (1H, ancho), 12,85-12,96 (1H, ancho).

Ácido 4-(2-(3-acetamidofenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,01 (3H, s), 2,78 (4H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,75 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04-7,20 (5H, m), 7,36 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,50 (1H, s), 9,85 (1H, s), 12,84-12,94 (1H, ancho).

Ejemplo 263



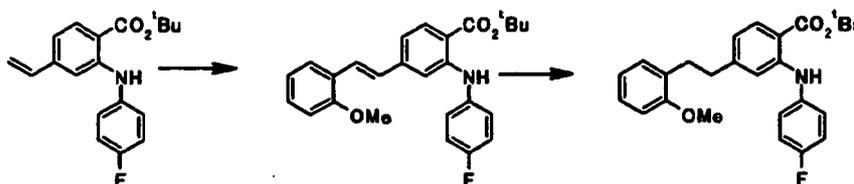
A una solución en 2,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 4-bromo-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,081 ml de 3,4-dimetoxiestireno, 0,13 ml de tributilamina, 3,0 mg de acetato de paladio y 2,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 2 horas. Se le añadieron 3,0 mg de acetato de paladio y 2,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-((E)-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo.

Al 4-((E)-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil)-2-(4-fluoroanilino)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron secuencialmente 1,5 ml de acetato de etilo, 1,5 ml de metanol y 28 mg paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida después de que la materia insoluble se filtrara. Al residuo obtenido se le añadieron 7,5 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-fluoroanilino)benzoico, 56 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,73-2,81 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,71 (3H, s), 6,61 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,77 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,15 (4H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,49 (1H, s), 12,89 (1H, s).

Ejemplo 264



A una solución en 2,0 ml de N,N-dimetilacetamida de 2-(4-fluoroanilino)-4-vinilbenzoato de terc-butilo, 0,10 g, se le añadieron 0,046 ml de 2-yodoanisol, 0,15 ml de tributilamina, 4,0 mg de acetato de paladio y 3,0 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina a temperatura ambiente, y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C

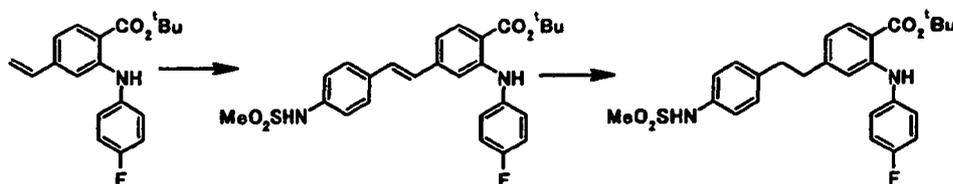
durante 1 hora y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1] para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(2-metoxifenil)vinil)benzoato de terc-butilo.

Al 2-(4-fluoroanilino)-4-((E)-2-(2-metoxifenil)vinil)benzoato de terc-butilo obtenido se le añadieron secuencialmente 4,0 ml de ácido acético y 26 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 horas. Posteriormente, se le añadieron 39 mg de paladio al 10%-carbono, se agitó en una atmósfera de hidrógeno a la misma temperatura durante 3 horas, y posteriormente se agitó a 40 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, se le añadieron 64 mg de paladio al 10%-carbono, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 3 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron agua, acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo, 0,11 g de un aceite de color rojo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,55 (9H, s), 2,69-2,82 (4H, m), 3,73 (3H, s), 6,64 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz), 6,75 (1H, s), 6,81 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz), 6,94-7,00 (2H, m), 7,05-7,23 (5H, m), 7,75 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,25 (1H, s).

Ejemplo 265



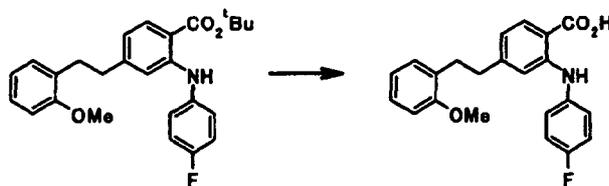
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 264.

2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-(metanosulfonamido)fenil)etil)benzoato de terc-butilo

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

1,55 (9H, s), 2,78 (4H, s), 2,92 (3H, s), 6,66 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,05-7,18 (8H, m), 7,75 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 9,25 (1H, s), 9,60-9,70 (1H, ancho).

Ejemplo 266

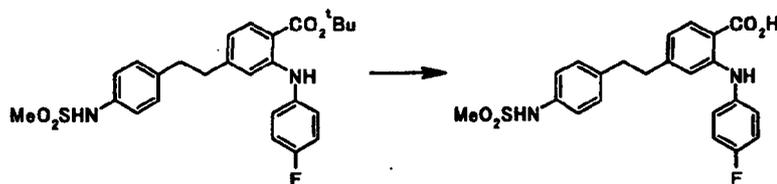


Una solución en 7,5 ml de ácido trifluoroacético de 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo, 0,11 g, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(2-metoxifenil)etil)benzoico, 12 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,70-2,82 (4H, m), 3,73 (3H, s), 6,64 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,3$  Hz), 6,76 (1H, s), 6,82 (1H, td,  $J = 7,4, 0,9$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,00 (1H, dd,  $J = 7,3, 1,7$  Hz), 7,07-7,23 (5H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,51 (1H, s), 12,82-12,93 (1H, ancho).

## Ejemplo 267



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 266.

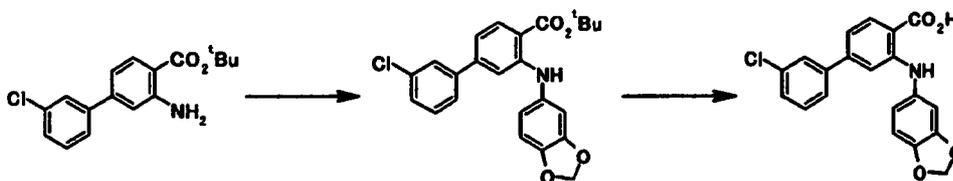
5

Ácido 2-(4-fluoroanilino)-4-(2-(4-(metanosulfonamido)fenil)etil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

10 2,78 (4H, s), 2,92 (3H, s), 6,66 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,2$  Hz), 6,78 (1H, s), 7,05-7,19 (8H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,40-9,60 (1H, ancho), 9,62 (1H, s), 12,70-13,00 (1H, ancho).

## Ejemplo 268



15

A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,32 g, se le añadieron 0,20 g de 1-yodo-3,4-metilenodioxibenceno, 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo.

20

25

30

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(3-clorofenil)benzoico, 52 mg de un sólido de color amarillo.

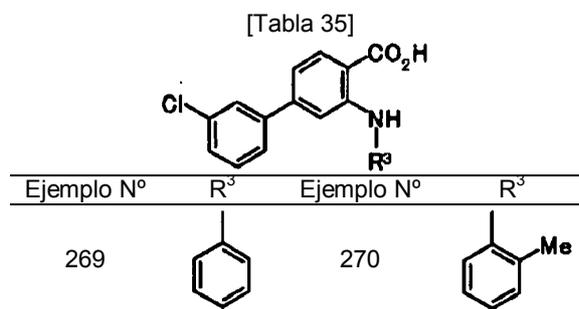
35

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,04 (2H, s), 6,79 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 7,01 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,14-7,19 (1H, m), 7,43-7,53 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,95 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,51 (1H, s), 13,00-13,15 (1H, ancho).

## 40 Ejemplo 269,270

Los compuestos mostrados en la Tabla 35 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 268.



Ácido 2-anilino-4-(3-clorofenil)benzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

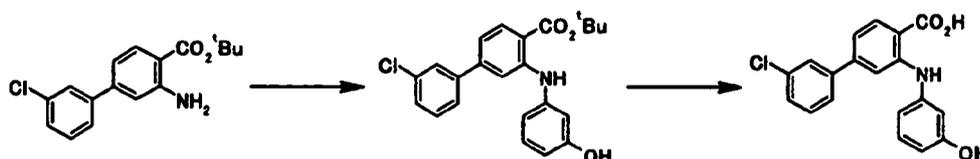
7,06-7,14 (2H, m), 7,30-7,58 (8H, m), 7,64 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,71 (1H, s), 13, 10-13,30 (1H, ancho).

10 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2-metilnilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,24 (3H, s), 7,01-7,13 (3H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40-7,51 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,60 (1 H, s), 13,05-13,25 (1H, ancho).

Ejemplo 271



20 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,32 g, se le añadieron 0,17 g de 3-yodofenol, 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Se le añadieron 64 mg de carbonato de cesio, 43 mg de 3-yodofenol, 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para dar 4-(3-clorofenil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoato de terc-butilo.

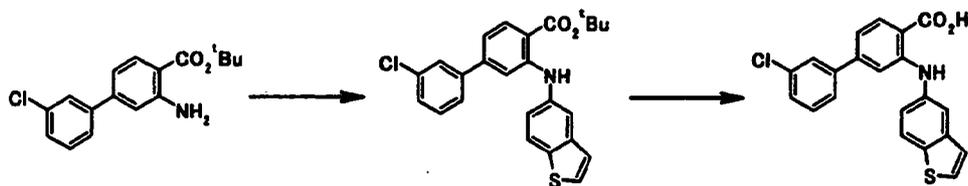
35 Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 4-(3-clorofenil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 80-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-(3-clorofenil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoico, 22 mg de un sólido de color amarillo.

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,46-6,52 (1H, m), 6,69-6,76 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,44-7,53 (3H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,49 (1H, s), 9,66 (1H, s), 13,05-13,30 (1H, ancho).

45

## Ejemplo 272



5 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, carbonato de cesio, 0,32 g, se le añadieron 0,17 g de 5-bromobenzotiofeno, 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 9,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil bifenilo, 3,6 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas.

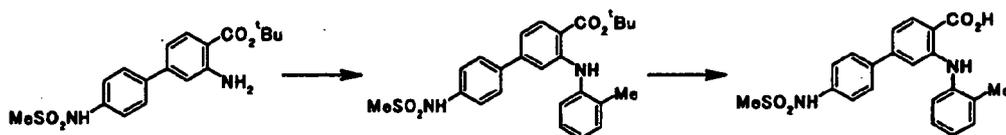
10 Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(3-clorofenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 80-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(3-clorofenil)benzoico, 10 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,37-7,56 (5H, m), 7,63 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2, 1 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,79 (1H, s), 13,10-13,25 (1H, ancho).

## Ejemplo 273



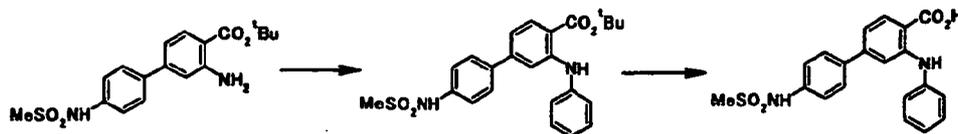
30 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,27 g, se le añadieron 0,084 ml de 2-yodotolueno, 7,9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,5 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 7,9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,5 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 4-(4-(metanosulfonamido)fenil)-2-(2-metilnilino)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 4-(4-(metanosulfonamido)fenil)-2-(2-metilnilino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(4-(metanosulfonamido)fenil)-2-(2-metilnilino)benzoico, 52 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

50 2,24 (3H, s), 3,01 (3H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,39-7,44 (1H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,59 (1H, s), 9,90 (1H, s), 12, 95-13,15 (1H, ancho).

## Ejemplo 274



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 273.

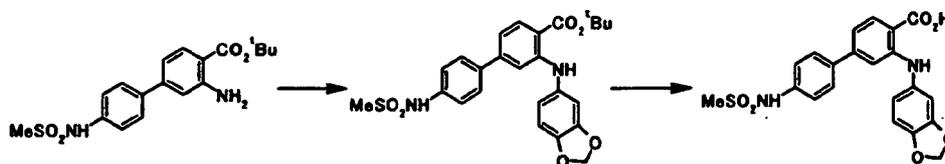
5

Ácido 2-anilino-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

10 3,02 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,06-7,13 (1H, m), 7,25-7,43 (7H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,71 (1H, s), 9,92 (1H, s), 13,00-13,20 (1H, ancho).

## Ejemplo 275



15

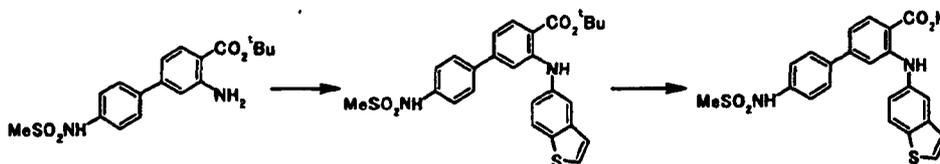
A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,27 g, se le añadieron 0,16 g de 1-yodo-3,4-metilenodioxibenceno, 7,9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,5 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 7,9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,5 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoico, 2,8 mg de un sólido de color amarillo.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,02 (3H, s), 6,04 (2H, s), 6,74-6,83 (1H, m), 6,90-7,01 (3H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,51 (1H, s), 9,91 (1H, s).

## 40 Ejemplo 276



A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,27 g, se le añadieron 0,14 g de 5-bromobenzotiofeno, 7,9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,5 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se

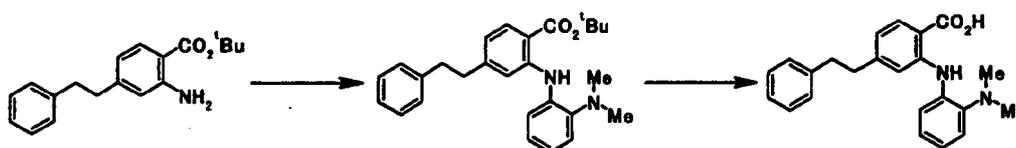
filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(4-(metanosulfonamido)fenil)benzoico, 52 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,01 (3H, s), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,36-7,41 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,95-8,02 (2H, m), 9,78 (1H, s), 9,90 (1H, s), 13,00-13,15 (1H, ancho).

Ejemplo 277



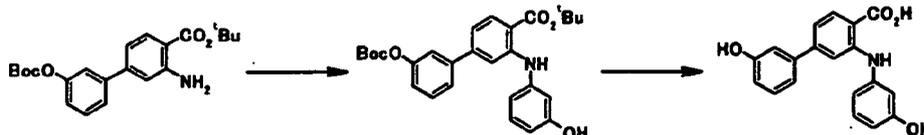
A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,33 g, se le añadieron 0,16 g de 2-bromo-N,N-dimetilanilina, 9,6 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 9,6 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Se le añadieron 66 mg de carbonato de cesio, 40 mg de 2-bromo-N,N-dimetilanilina, 9,6 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((2-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((2-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-85%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético], y se le añadieron acetato de etilo, agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se ajustó a pH 6,5. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((2-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenetilbenzoico, 7,0 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,59 (6H, s), 2,78-2,90 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,89-7,12 (5H, m), 7,13-7,30 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,56 (1H, s), 12,73 (1H, s).

Ejemplo 278



A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(3-(terc-butoxicarbonilo)fenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,25 g, se le añadieron 0,14 g de 3-yodofenol, 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio a temperatura

ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para dar 4-(3-(terc-butoxicarbonil)oxifenil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 4-(3-(terc-butoxicarbonil)oxifenil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron hexano y diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoico, 10 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

6,50 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,68-6,74 (2H, m), 6,76-6,82 (1H, m), 6,92-7,06 (3H, m), 7,12-7,20 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,39-7,44 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,49 (1H, s), 9,58 (1H, s), 9,6 2 (1H, s), 13,08 (1H, s).

Ejemplo 279,280

Los compuestos mostrados en la Tabla 36 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 278.

[Tabla 36]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
279		280	

Ácido 2-anilino-4-(3-hidroxifenil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

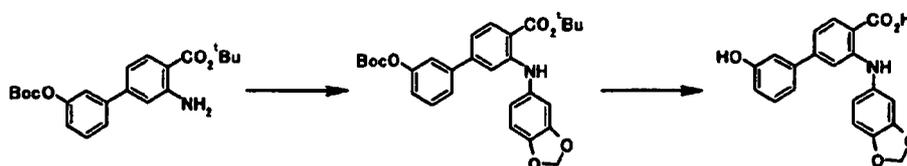
6,75-6,81 (1H, m), 6,91-6,96 (1H, m), 6,97-7,04 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,29-7,43 (5H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,57 (1H, s), 9,68 (1H, s), 13,09 (1H, s).

Ácido 4-(3-hidroxifenil)-2-(2-metilnilino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,24 (3H, s), 6,74-6,79 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 6,91-7,03 (3H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37-7,42 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,56 (2H, s), 13,05 (1H, s).

Ejemplo 281



A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(3-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,25 g, se le añadieron 0,15 g de 1-yodo-3,4-metilenodioxibenceno, 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se

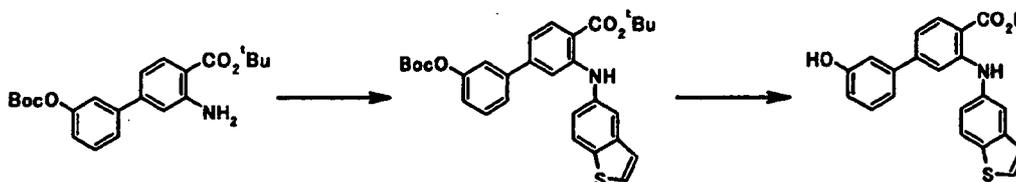
filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(3-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(3-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(3-hidroxifenil)benzoico, 17 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,04 (2H, s), 6,75-6,80 (2H, m), 6,88-6,98 (5H, m), 7,11 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,23 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,47 (1H, s), 9,56 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ejemplo 282



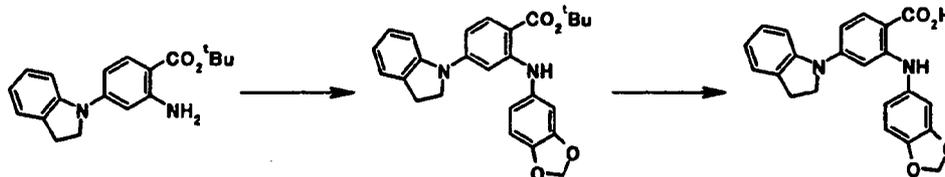
A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(3-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,25 g, se le añadieron 0,13 g de 5-bromobenzotiofeno, 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Se le añadieron 51 mg de carbonato de cesio, 33 mg de 5-bromobenzotiofeno, 7,4 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2,9 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,4 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(3-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(3-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(3-hidroxifenil)benzoico, 30 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

6,76 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,9$  Hz), 6,91 (1H, s), 6,95-7,03 (2H, m), 7,22 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,44 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,98 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 9,54 (1H, s), 9,75 (1H, s), 13,00-13,15 (1H, ancho).

Ejemplo 283



A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,12 ml de 1-bromo-3,4-metilenodioxibenceno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-

- 5 triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 18 horas 30 minutos. Se le añadieron 0,12 ml de 1-bromo-3,4-metilenodioxicbeneno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 22 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo.
- 15 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(indolin-1-il)benzoico, 31 mg de un sólido de color blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,06 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,90 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,04 (2H, s), 6,55-6,60 (1H, m), 6,67-6,71 (1H, m), 6,75-6,81 (2H, m), 6,92-6,97 (2H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,51 (1 H, s), 12,45-12,55 (1H, ancho).

25 Ejemplo 284, 285

Los compuestos mostrados en la Tabla 37 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 283.

30

[Tabla 37]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
284		285	

Ácido 2-anilino-4-(indolin-1-il)benzoico

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

3,07 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,79 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,04-7,17 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,76 (1H, s), 12,40-12,70 (1H, ancho).

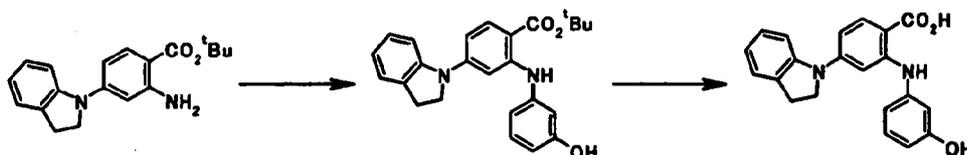
40

Ácido 4-(indolin-1-il)-2-(2-metilnilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 45 2,23 (3H, s), 3,05 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,88 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,56-6,63 (2H, m), 6,77 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,99-7,12 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,5 Hz), 9,61 (1H, s), 12,52 (1H, s).

Ejemplo 286



50

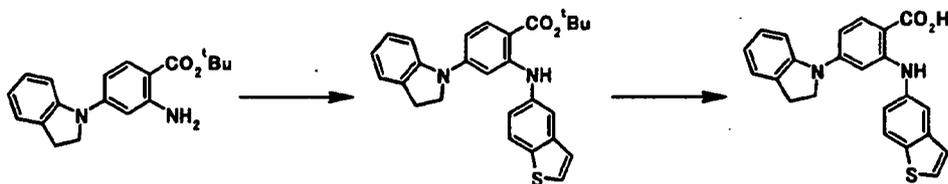
A una solución en 3,0 ml de 2-metil-2-propanol de 2-amino-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,22 g de 3-yodofenol, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 70 °C durante 12 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 70 °C durante 7 horas. Se le añadieron 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 70 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2,008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo.

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((3-hidroxifenil)amino)-4-(indolin-1-il)benzoico, 13 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,08 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,94 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,46-6,52 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 6,69-6,74 (2H, m), 6,79 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,13-7,23 (3H, m), 7,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,47 (1H, s), 9,68 (1H, s), 12,55 (1H, s).

Ejemplo 287



A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,21 g de 5-bromobenzotiofeno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se añadieron 0,21 g de 5-bromobenzotiofeno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzotiofeno-5-il)amino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo.

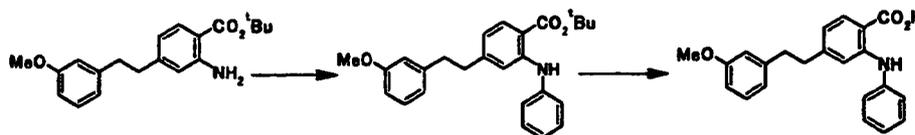
Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzotiofeno-5-il)amino)-4-(indolin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((benzotiofeno-5-il)amino)-4-(indolin-1-il)benzoico, 67 mg de un sólido de color pardo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

3,05 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,91 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 6,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,84-7,91 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,83 (1H, s), 12,56 (1H, s).

55

## Ejemplo 288



5 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo, 0,13 g, se le añadieron 0,11 ml de yodobenceno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 18 horas 30 minutos. Se le añadieron 0,11 ml de yodobenceno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 22 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-anilino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo.

20 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-anilino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó en cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 65-100%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-anilino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoico, 4,2 mg de un sólido de color blanco.

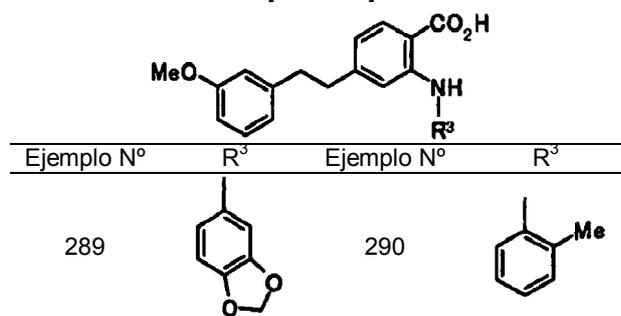
25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,82 (4H, s), 3,70 (3H, s), 6,66-6,80 (4H, m), 6,97 (1H, s), 7,00-7,10 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,61 (1H, s), 12,85-13,05 (1H, ancho).

## Ejemplo 289,290

Los compuestos mostrados en la Tabla 38 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 288.

35 [Tabla 38]



Ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoico

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,78 (4H, s), 3,70 (3H, s), 6,03 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,71-6,78 (5H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,40 (1H, s), 12,82 (1H, s).

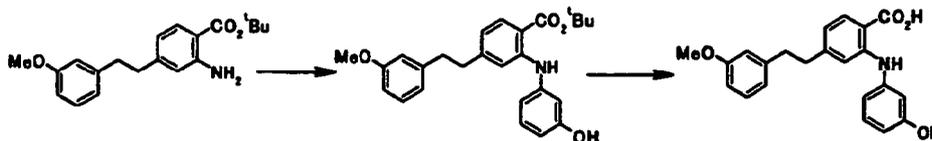
45 Ácido 4-(2-(3-metoxifenil)etil)-2-(2-metilnilino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,16 (3H, s), 2,78 (4H, s), 3,69 (3H, s), 6,63-6,77 (5H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,07-7,20 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 7,3

Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,49 (1 H, s), 12,88 (1H, s).

## Ejemplo 291



5

A una solución en 3,0 ml de 2-metil-2-propanol de 2-amino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo, 0,13 g, se le añadieron 0,22 g de 3-yodofenol, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 70 °C durante 12 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 70 °C durante 7 horas. Se le añadieron 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 70 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 2-((3-hidroxi-fenil)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo.

10

15

20

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-((3-hidroxi-fenil)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-90%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 2-((3-hidroxi-fenil)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoico, 17 mg de un sólido de color blanco.

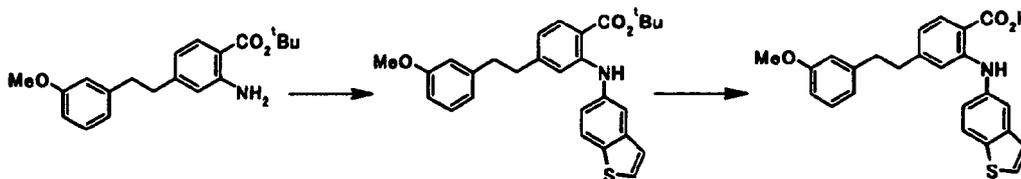
25

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,82 (4H, s), 3,70 (3H, s), 6,45 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 6,49-6,54 (1H, m), 6,57-6,61 (1H, m), 6,65-6,70 (1H, m), 6,72-6,79 (3H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,42 (1 H, s), 9,55 (1H, s), 12,90 (1H, s).

30

## Ejemplo 292



35

A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo, 0,13 g, se le añadieron 0,21 g de 5-bromobenzotiofeno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se le añadieron 0,21 g de 5-bromobenzotiofeno, 0,26 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo.

40

45

50

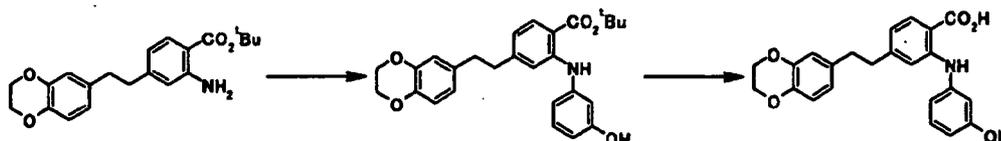
Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((benzotiofen-5-il)amino)-4-(2-(3-metoxifenil)etil)benzoico, 61 mg de un sólido de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,80 (4H, s), 3,69 (3H, s), 6,66-6,82 (4H, m), 6,97 (1H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,68 (1H, s), 12,80-13,00 (1H, ancho).

5

Ejemplo 293



- 10 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)benzoato de terc-butilo, 0,14 g, se le añadieron 0,22 g de 3-yodofenol, 0,52 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 18 horas y 30 minutos. Se le añadieron 0,22 g de 3-yodofenol, 0,52 g de carbonato de cesio, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 22 horas. Se le añadieron 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 mg de acetato de paladio y 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, y se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró, y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para dar 4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoato de terc-butilo.
- 25

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; 55-75% acetonitrilo/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético] para dar ácido 4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)-2-((3-hidroxifenil)amino)benzoico, 8,1 mg de un sólido de color blanco.

30

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

- 35 2,69-2,81 (4H, m), 4,18 (4H, s), 6,43-6,69 (6H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 7, 9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,43 (1H, s), 9,55 (1H, s), 12,91 (1H, s).

Ejemplo 294-296

- 40 Los compuestos mostrados en la Tabla 39 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 293.

[Tabla 39]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
294		296	
295			

- 45 Ácido 4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)-2-(2-metilanelino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,17 (3H, s), 2,66-2,76 (4H, m), 4,18 (4H, s), 6,57-6,69 (4H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-7,07 (1H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,49 (1 H, s), 12,88 (1H, s).

5

Ácido 2-((benzo-1,3-dioxol-5-il)amino)-4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

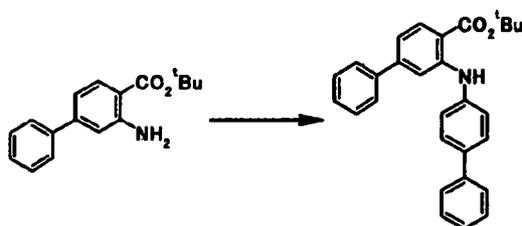
10 2,66-2,77 (4H, m), 4,18 (4H, s), 6,03 (2H, s), 6,55-6,66 (4H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,74-6,81 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,40 (1 H, s), 12,81 (1H, s).

Ácido 2-anilino-4-(2-(2,3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)etil)benzoico

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,69-2,80 (4H, m), 4,18 (4H, s), 6,60-6,71 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, s), 7,02-7,12 (3H, m), 7,27-7,37 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,61 (1H, s), 12,91 (1H, s).

20 Ejemplo 297



25 A una solución en 3,0 ml de tolueno de 4-bromobifenilo, 0,43 g, se le añadieron 17 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 0,20 g de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,48 g de carbonato de cesio, 1,7 mg de acetato de paladio y 6,8 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas y 40 minutos. Se le añadieron 17 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 6,8 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,7 mg de acetato de paladio, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas y 20 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 50:1] para dar 2-((bifenil-4-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,24 g de un sólido de color amarillo pálido.

35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

1,63 (9H, s), 6,98 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,28-7,47 (8H, m), 7,53-7,64 (7H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,69 (1H, s).

40 Ejemplo 298-306

Los compuestos mostrados en la Tabla 40 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 297.

[Tabla 40]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
298		301		304	

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
299		302		305	
300		303		306	

2-((bifenil-3-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

5

1,63 (9H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,26-7,64 (15H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,71 (1H, s).

2-((bifenil-2-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

10

1,47 (9H, s), 6,90 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,19 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,26-7,60 (14H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,19 (1H, s).

2-((isoquinolin-4-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

15

1,66 (9H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,97 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,10-8,18 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, s), 9,04 (1H, s), 10,82 (1H, s).

20

4-fenil-2-((quinolin-8-il)amino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

25

1,66 (9H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,42-7,48 (4H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,93 (1H, dd, J = 4,1, 1,7 Hz), 10,72 (1H, s).

4-fenil-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenilamino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30

1,46-1,94 (6H, m), 1,59 (9H, s), 3,52-3,60 (1H, m), 3,76-3,84 (1H, m), 5,43 (1H, t, J = 3,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,36-7,48 (3H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,33 (1H, s).

35

4-fenil-2-((quinolin-3-il)amino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

40

1,65 (9H, s), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,32-7,44 (3H, m), 7,48-7,58 (4H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02-8,08 (2H, m), 8,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,91 (1H, s).

2-((isoquinolin-5-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

45

1,66 (9H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,28 (1H, s), 10,07 (1H, s).

50

4-fenil-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenilamino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

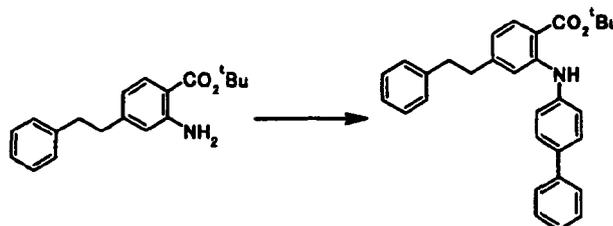
- 5 1,51-2,17 (6H, m), 1,60 (9H, s), 3,55-3,62 (1H, m), 3,93 (1H, td, J = 11,1, 2,8 Hz), 5,51 (1H, t, J = 2,8 Hz), 6,93-7,01 (3H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,50-7,60 (4H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,89 (1H, s).

4-fenil-2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)benzoato de terc-butilo

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 1,63 (9H, s), 6,46 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,22-7,28 (1H, m), 7,32-7,45 (5H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,75 (1 H, s).

15 Ejemplo 307



A una solución en 1,0 ml de tolueno de 4-bromobifenilo, 0,12 g, se le añadieron 4,8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 60 mg de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,13 g de carbonato de cesio, 0,50 mg de acetato de paladio y 1,8 mg tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas y 30 minutos. Se le añadieron 4,8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 0,50 mg de acetato de paladio y 1,8 mg tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), se calentó y se mantuvo a reflujo durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 200:1] para dar 2-((bifenil-4-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 50 mg de un aceite de color amarillo.

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 1,60 (9H, s), 2,80-2,94 (4H, m), 6,58 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,11-7,36 (8H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,58 (1H, s).

35 Ejemplo 308-318

Los compuestos mostrados en la Tabla 41 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 307.

[Tabla 41]

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
308		312		316	

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
309		313		317	
310		314		318	
311		315			

2-((bifenil-3-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

5 1,60 (9H, s), 2,78-2,92 (4H, m), 6,58 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,08-7,21 (5H, m), 7,23-7,62 (10H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,61 (1H, s).

2-((bifenil-2-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

10 1,44 (9H, s), 2,74-2,88 (4H, m), 6,52 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,10-7,23 (4H, m), 7,24-7,43 (10H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,08 (1H, s).

2-((quinolin-8-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

15 1,63 (9H, s), 2,86-3,00 (4H, m), 6,71 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,14-7,46 (10H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,89 (1H, dd, J = 4,3, 1,8 Hz), 10,61 (1H, s).

4-fenetil-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenilamino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

20 1,54-1,76 (3H, m), 1,59 (9H, s), 1,82-1,94 (2H, m), 1,94-2,08 (1H, m), 2,74-2,88 (4H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 3,93-4,01 (1H, m), 5,38 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,96-7,06 (4H, m), 7,10-7,30 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,34 (1H, s).

4-fenetil-2-((quinolin-3-il)amino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 1,56 (9H, s), 2,87 (4H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,12-7,28 (6H, m), 7,54-7,64 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93-8,00 (2H, m), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,58 (1H, s).

2-((isoquinolin-5-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

30 1,63 (9H, s), 2,74-2,88 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,06-7,12 (2H, m), 7,15-7,29 (3H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,86-7,92 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,26 (1H, d, J = 0,8 Hz), 9,99 (1H, s).

4-fenetil-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenilamino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 5 1,52-2,22 (6H, m), 1,58 (9H, s), 2,80-2,92 (4H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 3,94 (1H, td, J = 11,2, 2,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 2,8 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,86-6,98 (2H, m), 7,10-7,32 (8H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,81 (1H, s).

4-fenetil-2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)benzoato de terc-butilo

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

1,60 (9H, s), 2,80-2,94 (4H, m), 6,45 (1H, dd, J = 2,3, 1,8 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 7,08-7,38 (8H, m), 7,52-7,56 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 9,66 (1H, s).

15

4-fenetil-2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 20 1,60 (9H, s), 2,79-2,92 (4H, m), 6,45-6,48 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,10-7,32 (7H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 9,57 (1H, s).

4-fenetil-2-(3-(1H-pirrol-1-il)fenilamino)benzoato de terc-butilo

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

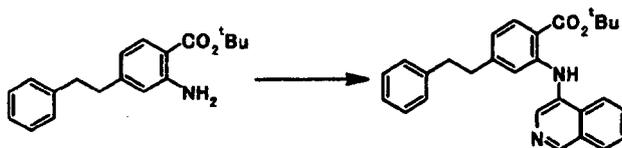
1,60 (9H, s), 2,80-2,94 (4H, m), 6,33 (2H, t, J = 2,2 Hz), 6,61 (1H;dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,02-7,10 (4H, m), 7,12-7,34 (7H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,62 (1H, s).

30 4-fenetil-2-(4-(1H-pirrol-1-il)fenilamino)benzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 35 1,60 (9H, s), 2,80-2,92 (4H, m), 6,35 (2H, t, J = 2,1 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,04-7,34 (11H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,53 (1H, s).

Ejemplo 319



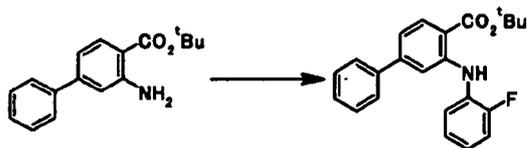
- 40 A una solución en 1,0 ml de tolueno de 4-bromoisquinolina, 0,12 g, se le añadieron 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 59 mg de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,13 g de carbonato de cesio, 0,90 mg de acetato de paladio y 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico secuencialmente, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y hexano, y la materia sólida se filtró para dar 2-((isoquinolin-4-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 34 mg de un sólido de color amarillo.

50 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8, 6 Hz), 9,04 (1H, s), 10,82 (1H, s).

55

## Ejemplo 320

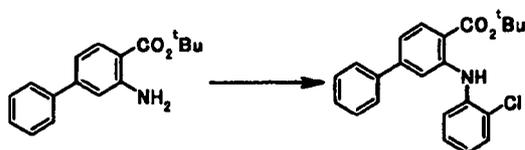


A 0,11 g de 1-fluoro-2-yodobenceno se le añadieron 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 0,90 mg de acetato de paladio, 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo 54 mg, 0,13 g de carbonato de cesio y 1,0 ml de tolueno a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 9 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente]; hexano:acetato de etilo = 200:1] para dar 2-(2-fluoroanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 42 mg de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,63 (9H, s), 6,99 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,00-7,20 (3H, m), 7,32-7,56 (7H, m), 8,00 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,51 (1H, s).

## Ejemplo 321



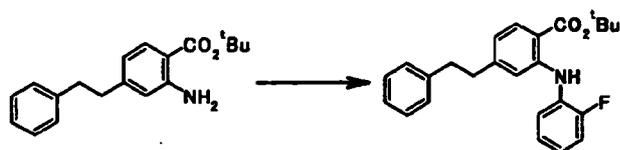
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 320.

2-(2-cloroanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,63 (9H, s), 6,98 (1H, td,  $J = 7,7, 1,5$  Hz), 7,02 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,32-7,48 (5H, m), 7,50-7,58 (3H, m), 8,00 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,63 (1H, s).

## Ejemplo 322

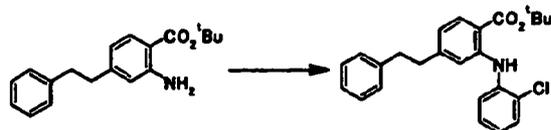


A 0,11 g de 1-fluoro-2-yodobenceno se le añadieron 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 0,90 mg de acetato de paladio, 59 mg de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,13 g de carbonato de cesio y 1,0 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 9 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 200:1] para dar 2-(2-fluoroanilino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 62 mg de un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,60 (9H, s), 2,80-2,92 (4H, m), 6,61 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,7$  Hz), 6,88 (1H, s), 6,95-7,06 (2H, m), 7,06-7,30 (7H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,40 (1H, s).

## Ejemplo 323



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 322.

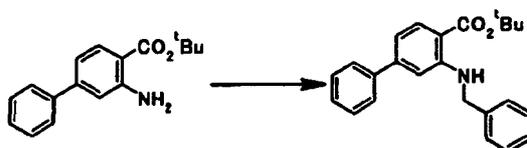
5

2-(2-cloroanilino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

10 1,60 (9H, s), 2,80-2,92 (4H, m), 6,64 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,6$  Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,08-7,30 (7H, m), 7,40 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz), 7,85 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,52 (1H, s).

## Ejemplo 324



15

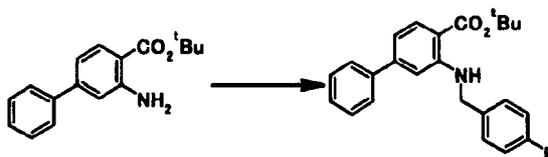
A una solución en 0,50 ml de N,N-dimetilformamida de bromuro de bencilo, 41 mg, se le añadieron 54 mg de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo y 55 mg de carbonato potásico a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 9 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 100:1] para dar 2-bencilamino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 45 mg de un sólido de color blanco.

20

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,59 (9H, s), 4,51 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,30-7,43 (7H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 7,91-7,96 (1H, m), 8,26 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz).

## 30 Ejemplo 325



35

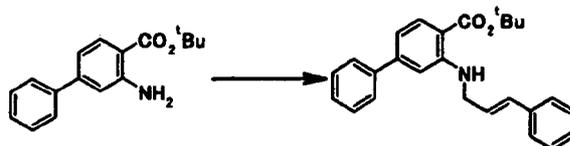
A una solución en 0,50 ml de N,N-dimetilformamida de 35 mg de cloruro de 4-fluorobencilo se le añadieron 54 mg de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo y 55 mg de carbonato potásico a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 11 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron 30 mg de yoduro sódico a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 4 horas y 40 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; hexano:acetato de etilo = 100:1] para dar 2-(4-fluorobencilamino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 26 mg de un sólido de color blanco.

40

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) valor  $\delta$ :

1,59 (9H, s), 4,47 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,82 (1 H, dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,94 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,25 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz).

Ejemplo 326



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 325.

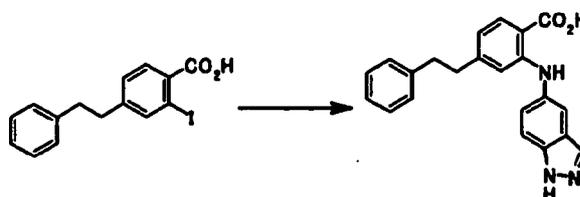
5

2-(cinnamilamino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

10 1,60 (9H, s), 4,07-4,13 (2H, m), 6,35 (1H, dt, J = 15,9, 5,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,18-7,45 (8H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,02-8,08 (1H, m).

Ejemplo 327



15

A 40 mg de ácido 2-yodo-4-fenilbenzoico se le añadieron 23 mg de 5-aminoindazol, 2,2 mg de yoduro de cobre (I), 2,6 mg de prolina, 19 mg de carbonato potásico y 0,40 ml de dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente, y se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado secuencial con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; cloroformo:metanol = 100:1] para dar ácido 2-((1H-indazol-5-il)amino)-4-fenilbenzoico, 4,0 mg de un sólido de color blanco.

20

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,70-2,84 (4H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,08-7,28 (6H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, s), 9,56 (1H, s), 12,70-13,20 (2H, ancho).

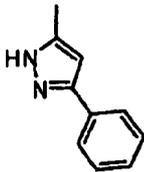
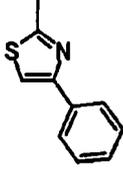
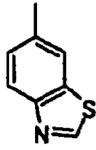
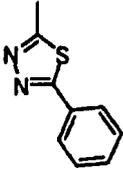
30 Ejemplo 328-334

Los compuestos mostrados en la Tabla 42 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 327.

[Tabla 42]

35

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
328		331		334	

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
329		332			
330		333			

Ácido 4-fenetil-2-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

5 2,74-2,88 (4H, m), 6,24 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,14-7,22 (3H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,44-7,55 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,89 (1 H, s), 13,07 (1H, s).

10 Ácido 4-fenetil-2-((3-fenil-1H-pirazol-5-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 2,80-2,95 (4H, m), 6,47 (1H, s), 6,68 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,14-7,20 (1H, m), 7,20-7,31 (4H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,43-7,50 (2H, m), 7,74-7,85 (4H, m), 10,15 (1H, s), 12,70-13,20 (2H, ancho).

Ácido 2-((benzotiazol-6-il)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20 2,78-2,90 (4H, m), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,01 (1H, s), 7,14-7,30 (6H, m), 7,81-7,87 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,25 (1H, s), 9,78 (1H, s), 12,85-13,10 (1H, ancho).

Ácido 2-((1H-indol-5-il)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 2,66-2,82 (4H, m), 6,37-6,42 (1H, m), 6,52-6,58 (1H, m), 6,70 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,10-7,32 (6H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,49 (1H, s), 11,10 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ácido 4-fenetil-2-((4-feniltiazol-2-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 3,01 (4H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,14-7,22 (1H, m), 7,25-7,38 (5H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,94-7,99 (2H, m), 8,54 (1H, s), 11,40-11,50 (1H, ancho), 13,40-13,60 (1H, ancho).

Ácido 4-fenetil-2-((5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

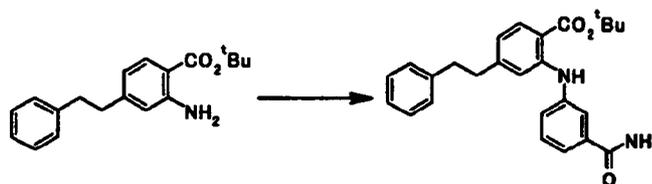
35 2,90-3,04 (4H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,14-7,22 (1H, m), 7,24-7,32 (4H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,86-7,96 (3H, m), 8,20 (1H, s), 11,50 (1H, s), 13,50-13,70 (1H, ancho).

Ácido 4-fenetil-2-((3-fenilisoxazol-5-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

40 2,90-3,06 (4H, m), 6,49-6,52 (1H, m), 6,96 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,14-7,20 (1H, m), 7,22-7,32 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,50-7,58 (3H, m), 7,88-7,95 (3H, m), 11,05-11,25 (1H, ancho), 13,40-13,70 (1H, ancho).

## Ejemplo 335

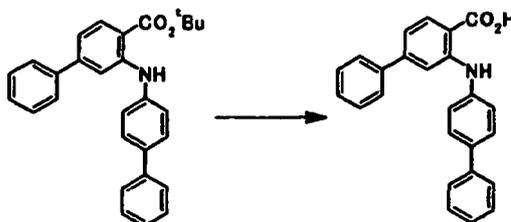


- 5 A una solución en 1,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 59 mg, se le añadieron 9,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 0,90 mg de acetato de paladio, 0,13 g de carbonato de cesio y 0,10 g de 3-bromobenzamida a temperatura ambiente, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Fuji SILYSIA Chemical Ltd., PSQ100B (tipo esférica), eluyente; cloroformo:metanol=100:1] para dar 2-((benzamida-3-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 15 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) valor δ:

- 15 1,60 (9H, s), 2,80-2,92 (4H, m), 5,42-5,78 (1H, ancho), 5,78-6,18 (1H, ancho), 6,62 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,10-7,30 (6H, m), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,60 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,64 (1H, s).

## 20 Ejemplo 336



- 25 Se añadieron 2,5 ml de ácido trifluoroacético a una solución en 2,5 ml de diclorometano de 2-((bifenil-4-il)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 84 mg, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((bifenil-4-il)amino)-4-fenilbenzoico, 52 mg de un sólido de color amarillo.

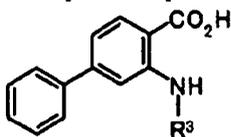
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 30 7,11 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,37-7,56 (8H, m), 7,60-7,74 (6H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,79 (1H, s), 13,05-13,30 (1H, ancho).

## Ejemplo 337-350

- 35 Los compuestos mostrados en la Tabla 43 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 336.

[Tabla 43]



Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
337		342		347	
338		343		348	
339	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	344	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	349	
340	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	345	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	350	
341	 OH	346	 OH		

Ácido 2-((bifenil-3-il)amino)-4-fenilbenzoico

5

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,36-7,43 (4H, m), 7,43-7,53 (6H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,66-7,72 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,79 (1H, s), 13,00-13,30 (1H, ancho).

10

Ácido 2-((bifenil-2-il)amino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15 6,99 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,22-7,49 (12H, m), 7,52-7,62 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,54 (1H, s), 12,80-13,05 (1H, ancho).

Trifluoroacetato del ácido 2-((isoquinolin-4-il)amino)-4-fenilbenzoico

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,24 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,32-7,46 (4H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 8,00-8,06 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,68-8,72 (1H, m), 9,34 (1H, s), 10,22 (1H, s).

25 Ácido 4-fenil-2-((quinolin-8-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 7,23 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,40-7,46 (1H, m), 7,46-7,64 (5H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 4,2, 1,7 Hz), 11,02 (1H, s), 13,00-13,25 (1H, ancho).

## Ácido 2-(4-hidroxifenilamino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 5 6,78-6,84 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,20-9,50 (2H, ancho), 12,80-13,10 (1H, ancho).

## Ácido 2-(2-fluoroanilino)-4-fenilbenzoico

- 10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

7,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,13-7,20 (1H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 7,30-7,50 (4H, m), 7,56-7,66 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,73 (1H, s), 13,10-13,40 (1H, ancho).

- 15 Ácido 2-(2-cloroanilino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 20 7,11 (1H, td, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,34-7,44 (3H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,59-7,65 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,91 (1H, s), 13,10-13,40 (1H, ancho).

## Trifluoroacetato del ácido 4-fenil-2-((quinolin-3-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 25 7,21 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,63-7,70 (3H, m), 7,96-8,02 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,96 (1H, s), 13,20-13,50 (1H, ancho).

- 30 Trifluoroacetato del ácido 2-((isoquinolin-5-il)amino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 35 7,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,34-7,46 (3H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,82 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,01-8,10 (4H, m), 8,61 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,56 (1H, s), 10,23 (1H, s), 13,20-13,50 (1H, ancho).

## Ácido 2-(2-hidroxifenilamino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 40 6,80-6,88 (1H, m), 6,90-6,96 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,36-7,49 (4H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,53 (1H, s), 9,71 (1H, s), 12,80-13,10 (1H, ancho).

## Ácido 4-fenil-2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)benzoico

- 45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 50 6,53-6,57 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,36-7,58 (6H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,81 (1H, s), 13,10-13,40 (1H, ancho).

## Ácido 2-(bencilamino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

- 55 4,57 (2H, s), 6,85 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,32-7,48 (7H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz)

## Ácido 2-(4-fluorobencilamino)-4-fenilbenzoico

- 60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

4,56 (2H, s), 6,84-6,90 (2H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,35-7,48 (5H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz).

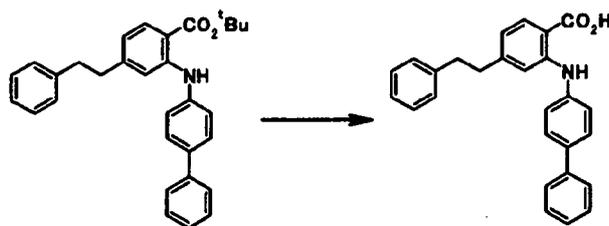
- 65 Ácido 2-(cinnamilamino)-4-fenilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

4,16 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,44 (1H, dt, J = 16,0, 5,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,29-7,50 (7H, m), 7,65-7,70 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz).

5

Ejemplo 351



10 Se añadieron 2,0 ml de ácido trifluoroacético a una solución en 2,0 ml de diclorometano de 2-((bifenil-4-il)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 50 mg, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((bifenil-4-il)amino)-4-fenetilbenzoico, 27 mg de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

15

2,80-2,92 (4H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, s), 7,12-7,25 (5H, m), 7,25-7,38 (3H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,68 (1H, s), 12,80-13,15 (1H, ancho).

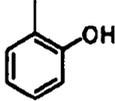
20 Ejemplo 352-364

Los compuestos mostrados en la Tabla 44 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 351.

[Tabla 44]

25

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
352		357		362	
353		358		363	
354	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	359	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	364	
355		360	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H		

Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	Ejemplo N°	R <sup>3</sup>
356		361			

Ácido 2-((bifenil-3-il)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

5 2,78-2,90 (4H, m), 6,71 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 7,13-7,20 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,30-7,50 (6H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,67 (1H, s), 12,80-13,10 (1H, ancho).

Ácido 2-((bifenil-2-il)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

10 2,74-2,88 (4H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,81-6,85 (1H, m), 7,12-7,23 (5H, m), 7,23-7,42 (9H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,42 (1H, s), 12,60-12,80 (1H, ancho).

Trifluoroacetato de ácido 2-((isoquinolin-4-il)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

20 2,80 (4H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, s), 7,10-7,16 (3H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 7,84-7,92 (2H, m), 7,96-8,02 (1H, m), 8,08-8,14 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,48 (1H, s), 9,28 (1H, s), 10, 12 (1H, s), 13,10-13,30 (1H, ancho).

Ácido 4-fenetil-2-((quinolin-8-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

25 2,93 (4H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,27-7,38 (3H, m), 7,41-7,48 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,88 (1H, dd, J = 4,2, 1,7 Hz), 10,90 (1H, s), 12,91 (1H, s).

Ácido 2-(4-hidroxifenilamino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

35 2,72-2,84 (4H, m), 6,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,63 (1H, s), 6,71-6,77 (2H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,12-7,28 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,32 (2H, s), 12,60-12,90 (1H, ancho).

Ácido 2-(2-fluoroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

40 2,85 (4H, s), 6,74 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,87 (1H, s), 7,04-7,32 (9H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,63 (1H, s), 12,90-13,20 (1H, ancho).

Ácido 2-(2-cloroanilino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

50 2,86 (4H, s), 6,78 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,15-7,30 (7H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,80 (1H, s), 12,90-13,20 (1H, ancho).

Trifluoroacetato del ácido 4-fenetil-2-((quinolin-3-il)amino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

55 2,88 (4H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,12-7,28 (6H, m), 7,58-7,70 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,9, 1,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,90 (1H, s), 13,00-

13,20 (1H, ancho).

Trifluoroacetilo del ácido 2-((isoquinolin-5-il)amino)-4-fenetilbenzoico

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,81 (4H, s), 6,79 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 7,10-7,27 (5H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,74 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,90 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,98-8,04 (2H, m), 8,59 (1H, d,  $J = 6,1$  Hz), 9,56 (1H, s), 10,16 (1H, s), 13,00-13,30 (1H, ancho).

10

Ácido 2-(2-hidroxifenilamino)-4-fenetilbenzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

15 2,76-2,90 (4H, m), 6,63 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,3$  Hz), 6,70-6,76 (1H, m), 6,82-6,95 (3H, m), 7,02 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,0$  Hz), 7,14-7,23 (3H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,44 (1H, s), 9,63 (1H, s), 12,73 (1H, s).

Ácidos 4-fenetil-2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)benzoico

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,80-2,92 (4H, m), 6,52-6,56 (1H, m), 6,74 (1H, dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz), 6,98 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,14-7,30 (5H, m), 7,39 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz), 7,47-7,52 (1H, m), 7,68 (1H, t,  $J = 2,1$  Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 8,51 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 9,70 (1H, s), 13,01 (1H, s).

25

Ácido 4-fenetil-2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)benzoico

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

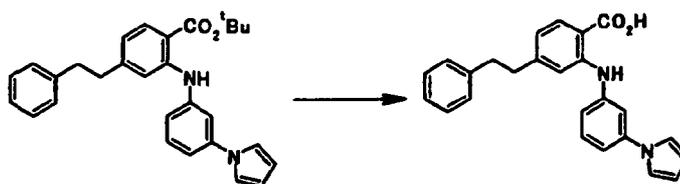
30 2,80-2,90 (4H, m), 6,53 (1H, dd,  $J = 2,4, 2,0$  Hz), 6,71 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,14-7,31 (7H, m), 7,72-7,78 (3H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,45 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 9,64 (1H, s), 12,96 (1H, s).

Ácido 2-((benzamida-3-il)amino)-4-fenetilbenzoico

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,80-2,90 (4H, m), 6,71 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,03 (1H, s), 7,14-7,30 (6H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,53 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,67 (1H, s), 7,82 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,97 (1H, s), 9,68 (1H, s), 12,99 (1H, s).

40 Ejemplo 365



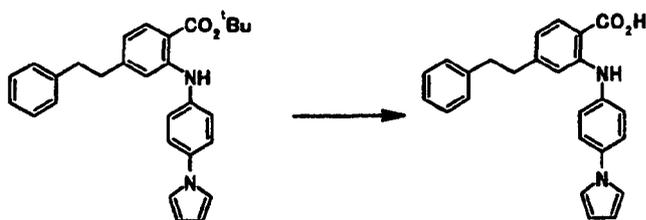
A una solución en 2,0 ml de dioxano de 4-fenetil-2-(3-(1H-pirrol-1-il)fenilamino)benzoato de terc-butilo, 83 mg, se le añadieron 2,0 ml de metanol y 1,0 ml de 2,0 mol/l de una solución acuosa hidróxido sódico, se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 4-fenetil-2-(3-(1H-pirrol-1-il)fenilamino)benzoico, 36 mg de un sólido de color blanco.

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

2,86 (4H, s), 6,23-6,28 (2H, m), 6,73 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz), 6,90-6,94 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,14-7,28 (6H, m), 7,32-7,40 (4H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,65 (1H, s), 12,85-13,10 (1H, ancho).

55

## Ejemplo 366



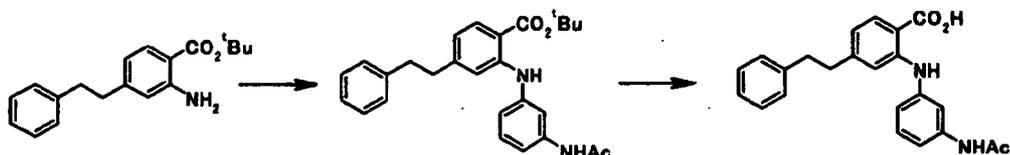
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 365.

## 5 Ácido 4-fenetil-2-(4-(1H-pirrol-1-il)fenilamino)benzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,78-2,90 (4H, m), 6,26 (2H, t, J = 2,2 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 6,94 (1H, s), 7,12-7,24 (5H, m), 7,24-7,31  
10 (2H, m), 7,33 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,46-7,52 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,2), 9,60 (1H, s), 12,92 (1H, s).

## Ejemplo 367



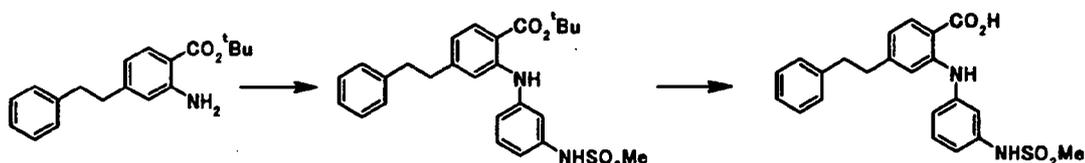
15 A una solución en 2,5 ml de 2-metil-2-propanol de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron  
0,26 g de carbonato de cesio, 0,13 g de N-(3-bromofenil)acetamida, 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-  
trisisopropilbifenilo, 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio a temperatura  
ambiente, y se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadieron 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 2,0 mg  
de acetato de paladio y 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, y se agitó a 80 °C durante 12 horas.  
20 Se le añadieron carbonato de cesio 0,26 g, 0,13 g de N-(3-bromofenil)acetamida, 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-  
2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio, y se agitó  
a 80 °C durante 5 horas y 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se  
le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio  
anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión  
reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash  
25 Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 2-((3-(acetamido)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-  
butilo.

30 Se añadieron 7,5 ml de ácido trifluoroacético al 2-((3-(acetamido)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo  
obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo  
obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((3-(acetamido)fenil)amino)-4-  
fenetilbenzoico, 0,12 g de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

35 2,04 (3H, s), 2,78-2,90 (4H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,29 (8H, m), 7,62 (1H, s),  
7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,64 (1H, s), 9,92 (1H, s), 12,95 (1H, s).

## Ejemplo 368



40 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 367.

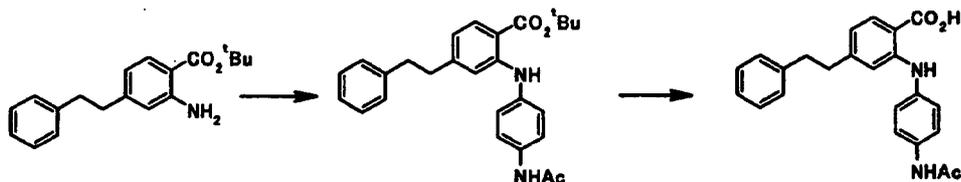
Ácido 2-((3-(metanosulfonamido)fenil)amino)-4-fenetilbenzoico

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,79-2,90 (4H, m), 3,02 (3H, s), 6,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,10-7,30 (8H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,66 (1H, s), 9,75 (1H, s), 12, 80-13,20 (1H, ancho).

5

## Ejemplo 369



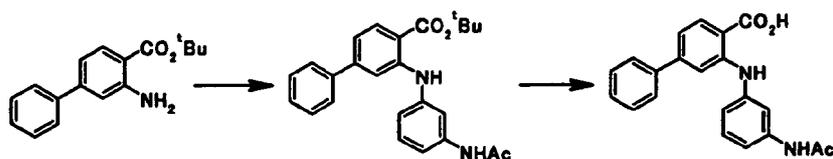
A una solución en 2,5 ml de 2-metil-2-propanol de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,26 g de carbonato de cesio, 0,16 g de N-(4-yodofenil)acetamida, 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se le añadieron 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 2,0 mg de acetato de paladio y 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, y se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se le añadieron 0,26 g de carbonato de cesio, 0,16 g de N-(4-yodofenil)acetamida, 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio, y se agitó a 80 °C durante 5 horas y 30 minutos. Se le añadieron 10 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio, y se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para dar 2-((4-(acetamido)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 7,5 ml de ácido trifluoroacético al 2-((4-(acetamido)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió metanol, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((4-(acetamido)fenil)amino)-4-fenetilbenzoico, 23 mg de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,04 (3H, s), 2,76-2,87 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,82 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8, 8 Hz), 7,13-7,22 (3H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,50 (1 H, s), 9,90 (1H, s), 12,85 (1H, s).

## Ejemplo 370



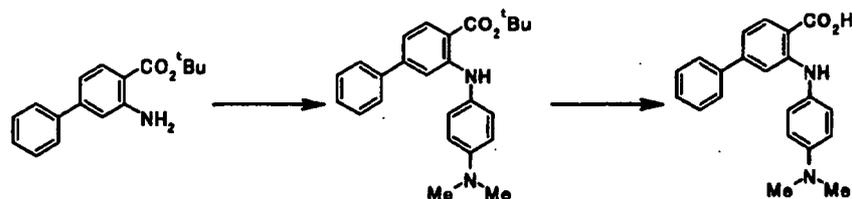
A una solución en 2,5 ml de 2-metil-2-propanol de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, se le añadieron 0,29 g de carbonato de cesio, 0,14 g de N-(3-bromofenil)acetamida, 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se le añadieron 4,0 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 2,0 mg de acetato de paladio y 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo a temperatura ambiente, y se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para dar 2-((3-(acetamido)fenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

Se añadieron 7,5 ml de ácido trifluoroacético al 2-((3-(acetamido)fenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((3-(acetamido)fenil)amino)-4-fenilbenzoico, 0,13 g de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

2,05 (3H, s), 6,96 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,16-7,31 (2H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,63-7,69 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,75 (1H, s), 9,9 8 (1H, s), 13,15 (1H, s).

## Ejemplo 371



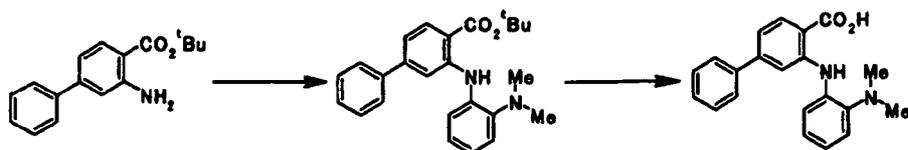
5 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, y 0,36 g de carbonato de cesio se le añadieron 0,18 g de 4-bromo-N,N-dimetilanilina, 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,1 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,1 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

20 Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenilbenzoico, 61 mg de un sólido de color amarillo.

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valor δ:

30 2,90 (6H, s), 6,75-6,81 (2H, m), 6,92 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,34-7,53 (5H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,35-9,50 (1H, ancho), 12,80-13,05 (1H, ancho).

## Ejemplo 372



35 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, y 0,36 g de carbonato de cesio se le añadieron 0,18 g de 2-bromo-N,N-dimetilanilina, 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,1 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,1 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Se le añadieron carbonato de cesio 73 mg, 45 mg de 2-bromo-N,N-dimetilanilina, 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,1 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2,0 mg de acetato de paladio, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((2-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo.

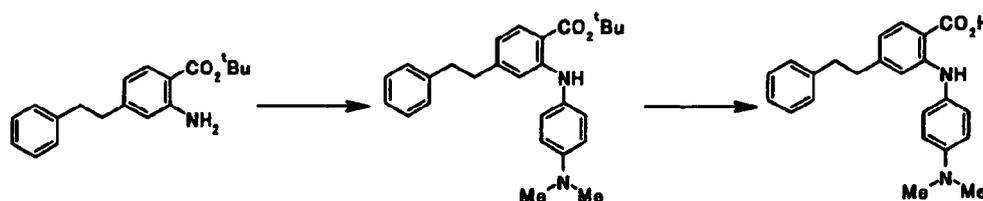
50 Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético al 2-((2-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenilbenzoato de terc-butilo obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido se refinó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetonitrilo al 50-85%/solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético], posteriormente se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de

cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((2-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenilbenzoico, 17 mg de un sólido de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

5 2,65 (6H, s), 7,00-7,08 (3H, m), 7,10-7,16 (3H, m), 7,36-7,50 (5H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,67 (1H, s), 12,95 (1H, s).

Ejemplo 373



10 A una suspensión en 3,0 ml de tolueno de 2-amino-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, 0,12 g, y carbonato de cesio, 0,33 g, se le añadieron 0,16 g de 4-bromo-N,N-dimetilanilina, 9,6 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg de acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se le añadieron 9,6 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 3,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 1,8 mg acetato de paladio a temperatura ambiente, y se agitó a 110 °C durante 21 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se refinó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Trikonex company, Flash Tube 2008, eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para dar 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenetil benzoato de terc-butilo.

25 Se añadieron 5,0 ml de ácido trifluoroacético a 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenetilbenzoato de terc-butilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro después del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y la materia sólida se filtró para dar ácido 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-4-fenetilbenzoico, 83 mg de un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) valor  $\delta$ :

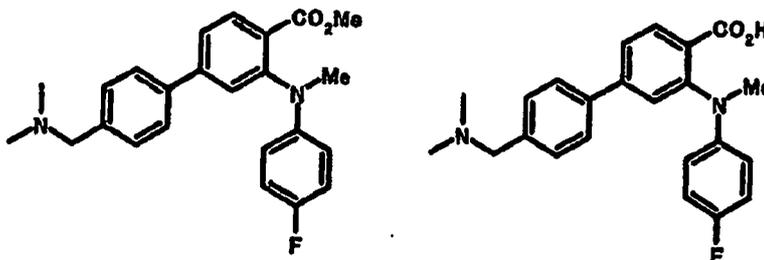
35 2,70-2,85 (4H, m), 2,89 (6H, s), 6,54 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,63-6,67 (1H, m), 6,69-6,75 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,12-7,31 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,1 Hz).

#### Susceptibilidad de aplicación industrial

40 Los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibidora de la producción de la MMP-13 y, por tanto, son útiles como, por ejemplo, agentes terapéuticos para la artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer y las demás enfermedades en las que está involucrada la MMP-13.



en la que se excluyen los siguientes compuestos:



2. El derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno.

5

3. El derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que  $X^1$  es un grupo alquileo, un grupo alquenileno o un enlace.

10

4. El derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^3$  es un grupo heterocíclico monocíclico que está sustituido con un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; o un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de de sustituyentes (1a);  $R^4$  es un grupo fenilo o bicíclico heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (2a) y (3a):

15

[un grupo de sustituyentes (1a)]

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo amino cíclico que puede estar sustituido, un grupo aralquilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

20

[un grupo de sustituyentes (2a)]

un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, amino cíclico, aralquilo o heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino cíclico, un grupo mono-alquilamino  $C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilamino  $C_{3-6}$ , un grupo di-alquilamino  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi y un grupo arilo;

25

[un grupo de sustituyentes (3a)]

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo alcanosulfonamida, un grupo acetamido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono-alquilamino  $C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilamino  $C_{3-6}$ , un grupo di-alquilamino  $C_{1-6}$ , un grupo amino que puede estar protegido o un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

30

5. El derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $X^2$  es un grupo carbonilo o la fórmula general  $-O-X^{4a}-$  o  $-X^{4a}-C(O)NH-$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $R^4$ ), en el que  $X^{4a}$  se refiere a un grupo alquileo que puede estar sustituido o un enlace.

35

6. El derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $X^2$  es la fórmula general  $-X^{3a}-X^{4b}-$  o  $-X^{4b}-X^{3a}-$  (sin embargo, con la condición de que el enlace en el lado izquierdo de cada fórmula general deba estar unido a  $R^4$ ), en el que,  $X^{3a}$  es un átomo de azufre, un grupo imino que puede estar protegido o un enlace;  $X^{4b}$  se refiere a un grupo alquileo o alquenileno que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo y fenilo que puede estar sustituido o un enlace.

40

7. El derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $X^2$  es un grupo alquileo o un enlace.

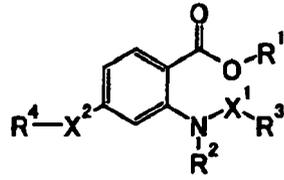
45

8. El inhibidor de la producción de la metaloproteasa 13 de matriz que comprende el derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

50

9. El agente terapéutico para la artritis reumatoide que comprende el derivado de ácido antranílico, o la sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Un derivado de ácido antranílico, o una sal del mismo, representado por la fórmula general



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis o cáncer.