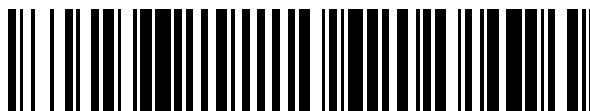


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 562**

51 Int. Cl.:

C07C 205/61	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
A61K 31/24	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/277	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01)	A61P 25/16	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/425	(2006.01)		
A61K 31/4453	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2009** **E 09773399 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2305633**

54 Título: **Derivado de catecol y su uso**

30 Prioridad:

04.07.2008 JP 2008175567

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

06.05.2013

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino Matsumoto-shi
Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIKAWA, TAKEHIRO;
KOBAYASHI, SATOKO;
INOUE, HITOSHI;
UENO, YASUNORI;
YOSHIDA, MASAKO y
TANAKA, NOBUYUKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 562 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

Derivado de catecol y su uso

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a derivados de catecol novedosos, que exhiben actividades inhibitoras de catecol-O-metiltransferasa, composiciones farmacéuticas que los contienen, y sus usos.

10 Técnica Anterior

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta usualmente a pacientes de edad avanzada. El número de pacientes con Parkinson está creciendo con el envejecimiento progresivo de la sociedad. La enfermedad de Parkinson está caracterizada por el deterioro de la función motora coordinada tal como, por ejemplo temblor en reposo, rigidez, aquinesia, o inestabilidad postural. Se cree que la enfermedad de Parkinson resulta de la deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, que está causada por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Por estas razones, se utilizan estimulantes de receptores de L-dopa o dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La L-dopa es un precursor de dopamina, y es metabolizada a dopamina que ejerce su eficacia en el cerebro. Puesto que la L-dopa tiene una vida media en suero muy corta, la L-dopa se administra usualmente combinada con un inhibidor de L-aminoácido descarboxilasa aromático periférico y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa, que inhibe el metabolismo de L-dopa en el organismo. La catecol-O-metiltransferasa (referida más adelante como "COMT") es una enzima que cataliza la transferencia del grupo metilo de S-adenosil-L-metionina a sustratos de catecol. La inhibición de la enzima COMT ralentiza el metabolismo de la L-dopa a 3-O-metil-L-dopa, lo que da como resultado un incremento significativo de la vida media en suero de la L-dopa y la cantidad de L-dopa que cruza la barrera hematoencefálica. De este modo, un inhibidor de COMT, cuando se administra combinado con L-dopa, incrementa la biodisponibilidad de la L-dopa y prolonga sus efectos (véase la Publicación no de Patente 1).

También se espera que los inhibidores de COMT sean útiles para el tratamiento o la prevención de la hipertensión puesto que los inhibidores de COMT exhiben actividades promotoras de la excreción de sodio en la orina (véase la Publicación no de Patente 2). También se espera que los inhibidores de COMT sean útiles para el tratamiento o la prevención de la depresión (véase la Publicación no de Patente 3).

Se ha informado recientemente sobre una variedad de inhibidores de COMT. Entre ellos, la tolcapona (3,4-dihidroxi-4'-metil-5-nitro-benzofenona, Publicación de Patente 1) y la entacapona ((E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida, Publicación de Patente 2) son los inhibidores más potentes de COMT conocidos hasta la fecha. La tolcapona o la entacapona se administran clínicamente a pacientes para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se ha informado de que la tolcapona causa un grave deterioro de la función hepática, y solo se puede utilizar en pacientes de Parkinson con un control regular estricto de la función hepática (véase la Publicación no de Patente 4). Por otra parte, la entacapona tiene una eficacia menos potente que la tolcapona, y tiene el problema de tener una duración muy limitada de su efecto (véase la Publicación no de Patente 5). Por lo tanto, todavía existe la necesidad de inhibidores de COMT novedosos con actividades inhibitoras de COMT potentes y un perfil de seguridad deseable.

La Publicación de Patente 3 describe nitroderivados sustituidos de catecol tales como, por ejemplo éster etílico de éster 4,5-dibenzoil-2-etoxi-carbonilo-3-nitrofenílico de ácido carbónico; (6-benzoil-3,4-dihidroxi-2-nitrofenil)fenilmetanona; y 3,4-dihidroxi-2-nitrofenil)fenilmetanona, que tienen actividades inhibitoras de COMT (véanse los ejemplos 4 y 61 en la Publicación de Patente 3). Sin embargo, los resultados de la tabla 2 en la Publicación de Patente 3 muestran que las actividades inhibitoras de COMT en el hígado de estos compuestos son menos potentes en comparación con las de la entacapona.

El documento WO 03/011810 A1 se refiere a un método para la nitración de compuestos fenólicos. En particular, el documento WO 03/011810 A1 se refiere a un método para la nitración regioselectiva dirigida a orto de compuestos fenólicos.

Lista de Referencias**[Literatura de Patentes]**

- 60
- 1, Publicación de la Memoria de la Solicitud de Patente Europea No Examinada Núm. 237929
 - 2, Publicación de la Memoria de la Solicitud de Patente Británica No Examinada Núm. 2200109
 - 3, Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO2001/98250

[Literatura No de Patente]

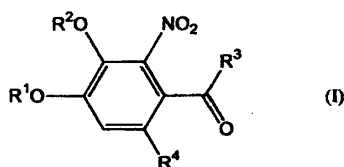
- 1, Nutt J.G. et al, "Lancet", 1998, vol. 351, Núm. 9111, págs. 1221-1222
- 2, Eklof A.C. et al, "Kidney Int.", 1997, vol. 52, Núm. 3, págs. 742-747
- 3, Moreau J.L. et al, "Behav. Pharmacol.", 1994, vol. 5, Núm. 3, págs. 344-350
- 4, Benabou R. et al, "Expert Opin. Drug Saf.", 2003, vol. 2, Núm. 3, págs. 263-267
- 5, Forsberg M. et al, "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 2003, vol. 304, Núm. 2, págs. 498-506
- 6, Koga K. et al, "Eur. J. Pharmacol.", 2000, vol. 408, págs. 249-255

10 Descripción de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tenga potentes actividades inhibitoras de COMT, y más preferiblemente que posea un perfil de seguridad deseable.

15 Los autores de la presente invención trabajaron diligentemente para lograr el objeto anterior y encontraron que los derivados de catecol representados por la fórmula general (I) muestran excelentes actividades inhibitoras de COMT y poseen alta seguridad. Basándose en estos descubrimientos, se ha completado la presente invención.

20 La presente invención proporciona por lo tanto un compuesto representado por la fórmula general (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en donde

25 R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo (alquil C₁-C₆)-CO-, un grupo (alcoxi C₁-C₆)-CO- o -C(O)NR¹¹R¹², o R¹ y R² se unen entre sí para formar -C(O)-;
R³ es:

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
- b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- 30 c) un grupo cicloalquilo,
- d) un grupo hidroxicicloalquilo,
- e) un grupo heterocicloalquilo,
- f) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo -alquil(C₁-C₆)-CO-, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxil y un grupo alcoxi(C₁-C₆)-CO-,
- 35 g) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxil,
- 40 h) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo arilquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- i) un grupo alcoxi C₁-C₆,
- j) un grupo haloalcoxi C₁-C₆,
- 45 k) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆,
- l) un grupo cicloalquiloxil, o
- m) -NR¹¹R¹²;

R⁴ es:

- a) un grupo ciano,
- b) un grupo alcoxi(C₁-C₆)-CO-,
- 50 c) un grupo haloalcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- d) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-C(O)-,
- e) un grupo cicloalquiloxycarbonilo, o
- f) un grupo carboxil;

55 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo aralquilo, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En otro aspecto más, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado entre L-dopa o un inhibidor aromático de L-aminoácido descarboxilasa.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Parkinson, la depresión o la hipertensión que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un uso de un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, la depresión o la hipertensión .

20 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, la depresión o la hipertensión que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Efectos Ventajosos de la Invención

25 Los compuestos de la presente invención exhiben potentes actividades inhibitorias de COMT. Por otra parte, los compuestos de la presente invención tienen un perfil de seguridad deseable puesto que los compuestos de la presente invención tienen una hepatotoxicidad extremadamente leve. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Parkinson, la depresión o la hipertensión . Especialmente, los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico o
30 profiláctico para la enfermedad de Parkinson puesto que el uso de los compuestos de la presente invención combinados con L-dopa incrementa la biodisponibilidad de la L-dopa notablemente.

Descripción de las Realizaciones

35 La invención se describe utilizando los términos definidos más abajo a no ser que se especifique lo contrario.

El término "inferior" en la presente memoria indica residuos con 1 a 6 átomos de carbono a no ser que se especifique lo contrario.

40 El término "átomo de halógeno" hace referencia a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "grupo alquilo inferior" hace referencia a un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado tal como por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, o isohexilo.

45 El término "grupo haloalquilo inferior" hace referencia a un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno tal como por ejemplo un grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, o 2,2',2-trifluoroetilo, preferiblemente un grupo difluorometilo o trifluorometilo.

50 El término "grupo cicloalquilo" hace referencia a un hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros tal como un grupo ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "grupo hidroxicicloalquilo" hace referencia a un hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxilo tal como por ejemplo un grupo 3-hidroxiciclohexilo, 2-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 4-
55 hidroxiciclohexilo.

El término "grupo heterocicloalquilo" hace referencia a un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene -NH-, -O- o -S- como un miembro del anillo y está unido a través de un átomo de carbono. Los ejemplos de los grupos heterocicloalquilo incluyen un grupo tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, o piperidin-4-ilo.

60 El término "grupo arilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₀ tal como un grupo fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, preferiblemente un grupo fenilo.

El término "grupo aralquilo" hace referencia a un grupo arilalquilo C_1-C_6 tal como, por ejemplo un grupo bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, o naftilmetilo.

5 El término "grupo heteroarilo" hace referencia a un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, siempre que dichos heterociclos no incluyan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Los ejemplos de los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo y piridazinilo, preferiblemente tienilo, isoxazolilo o tiazolilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, benzimidazolilo, o benzoxazolilo. Los heterociclos incluyen todos los isómeros posicionales tales como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

15 El término "grupo acilo inferior" hace referencia a un grupo alquil (C_1-C_6) -CO- tal como por ejemplo un grupo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, valerilo, o isovalerilo.

El término "grupo alcoxi inferior" hace referencia a un grupo alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificado tal como por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, o hexiloxi.

20 El término "grupo haloalcoxi inferior" hace referencia a un grupo alcoxi C_1-C_6 sustituido con los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno tal como por ejemplo un grupo difluorometoxi, trifluorometoxi, o 2,2,2-trifluoro-etoxi.

El término "grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior" hace referencia a un grupo alcoxi (C_1-C_6) alcoxi C_1-C_6 tal como por ejemplo un grupo 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, o 4-metoxibutoxi.

25 El término "grupo cicloalquiloxi" hace referencia a un grupo (cicloalquil)-O- tal como por ejemplo un grupo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, o ciclohexiloxi.

30 El término "grupo alcoxi(inferior)carbonilo" hace referencia a un grupo alcoxi (C_1-C_6) -CO- tal como por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, o hexiloxicarbonilo. Los grupos alcoxi(inferior)carbonilo preferidos para R^4 son un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo, y más preferiblemente un grupo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

35 El término "grupo haloalcoxi(inferior)carbonilo" hace referencia a un grupo haloalcoxi (C_1-C_6) -C(O)- tal como por ejemplo 2,2,2-trifluoroetiloxicarbonilo, o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo.

40 El término "grupo cicloalquiloxicarbonilo" hace referencia a un grupo (cicloalquil)-O-C(O)- tal como por ejemplo un grupo ciclohexiloxicarbonilo, o ciclohexiloxicarbonilo.

El término "alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)carbonilo" hace referencia a un grupo alcoxi (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) -C(O)- tal como por ejemplo un grupo 2-metoxietoxicarbonilo, 2-etoxietoxicarbonilo, o 3-metoxi-propoxicarbonilo.

45 El término "grupo amino cíclico" hace referencia a una amina cíclica saturada de 5 a 7 miembros que puede contener -NH-, -O- o -S- como un miembro del anillo. Los ejemplos de los grupos amino cíclicos incluyen un grupo 1-pirrolidilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino. El grupo amino cíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo o un grupo alcoxycarbonilo tal como por ejemplo un grupo 4-etoxicarbonilpiperazino, o 4-metilcarbonil-piperazino.

50 En el caso en el que un compuesto representado por la fórmula general (I) contiene uno o más carbonos asimétricos, se contempla que todos los estereoisómeros en la configuración R o S de cada uno de los carbonos asimétricos y su mezcla están dentro del alcance de la presente invención. En tales casos, también se contempla que los compuestos racémicos, las mezclas racémicas, los enantiómeros individuales y las mezclas de diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

55 En el caso en el que un compuesto representado por la fórmula general (I) existe en uno o más isómeros geométricos, se contempla que todos los isómeros geométricos están dentro del alcance de la presente invención.

En el caso en el que un compuesto representado por la fórmula general (I) existe en uno o más atropisómeros, se contempla que todos los atropisómeros están dentro del alcance de la presente invención.

60 Un compuesto representado por la fórmula general (I) puede formar un solvato con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como por ejemplo agua, o etanol.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) pueden existir en forma de sales. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales tales como por ejemplo ácido clorhídrico,

ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, o ácido fosfórico; sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, o ácido aspártico; sales alcalinas formadas con bases inorgánicas tales como, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, o calcio; sales alcalinas formadas con bases orgánicas tales como, por ejemplo trietilamina, piperidina, morfolina, o lisina.

En una realización de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, preferiblemente R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno;

R^3 es preferiblemente:

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
- b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
- c) un grupo cicloalquilo,
- d) un grupo heterocicloalquilo,
- e) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquil(C_1-C_6)-CO-, un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo,
- f) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
- g) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo arilquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
- h) un grupo alcoxi C_1-C_6 , o
- i) $-NR^{11}R^{12}$,

más preferiblemente R^3 es:

- a) un grupo cicloalquilo,
- b) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquil(C_1-C_6)-CO-, un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, o
- c) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 ; o

R^4 es preferiblemente:

- a) un grupo ciano,
- b) un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, o
- c) un grupo carboxi.

En una realización preferible de la presente invención, R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno.

En una realización más preferible de la presente invención, R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, y

R^3 es:

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
- b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
- c) un grupo cicloalquilo,
- d) un grupo heterocicloalquilo,
- e) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquil(C_1-C_6)-CO-, un grupo alcoxi C_1-C_6 y a un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo,
- f) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y a un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
- g) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo arilquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6
- h) un grupo alcoxi C_1-C_6 , o
- i) $-NR^{11}R^{12}$,

En realización incluso más preferible de la presente invención, R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno,

R³ es:

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
- b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- c) un grupo cicloalquilo,
- d) un grupo heterocicloalquilo,
- e) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo alquil(C₁-C₆)-CO-, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- f) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- g) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo arilquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- h) un grupo alcoxi C₁-C₆, o
- i) -NR¹¹R¹², y

R⁴ es:

- a) un grupo ciano,
- b) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o
- c) un grupo carboxi.

En una realización especialmente preferible de la presente invención, R¹ y R² son un átomo de hidrógeno,

R³ es:

- a) un grupo cicloalquilo,
- b) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo alquil(C₁-C₆)-CO-, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o
- c) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆, y

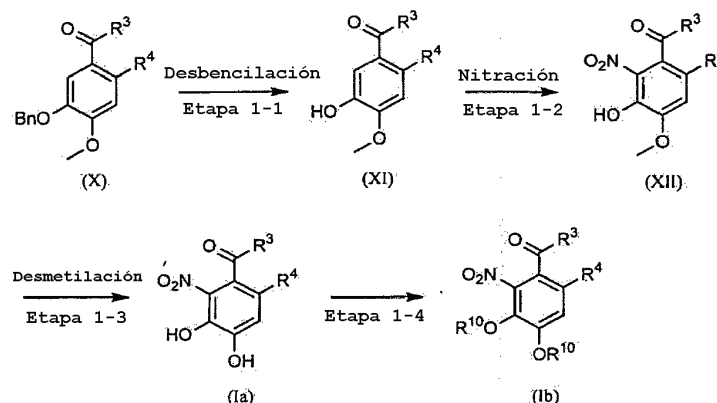
R⁴ es:

- a) un grupo ciano,
- b) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o
- c) un grupo carboxi.

Los ejemplos específicos de las realizaciones preferidas de la presente invención son los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-benzoil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzoato de etilo;
- 2-benzoil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzoato de metilo;
- 4,5-dihidroxi-3-nitro-2-(tiofeno-2-carbonil)-benzoato de etilo;
- 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbenzoil)-3-nitrobenzonnitrilo;
- 2-ciclohexanocarbonil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzonnitrilo;
- 4,5-dihidroxi-2-(isoxazol-5-carbonil)-3-nitrobenzoato de etilo;
- 4,5-dihidroxi-2-(isoxazol-5-carbonil)-3-nitrobenzoato de isopropilo;
- 4,5-dihidroxi-3-nitro-2-(tiazol-2-carbonil)-benzoato de etilo; y
- 4,5-dihidroxi-2-isobutiril-3-nitrobenzonnitrilo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) se puede preparar mediante los métodos ilustrados en los esquemas 1 a 5.

Esquema 1

- 5 en donde R³ y R⁴ se definen como antes, R¹⁰ es un grupo alquil(C₁-C₆)-CO-alcoxi(C₁-C₆)carbonilo o -CONR¹¹R¹², R¹¹ y R¹² se definen como antes, y Bn es un grupo bencilo.

Etapa 1-1

- 10 El grupo bencilo del derivado cetónico (X) se elimina en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente adecuado para proporcionar el derivado fenólico (I). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo etanol, N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano. Los catalizadores metálicos incluyen, por ejemplo, paladio sobre carbono, u óxido de platino. La reacción se lleva a cabo por lo común de la temperatura ambiente a 80°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 30 minutos a 12 horas.
- 15 Alternativamente, la reacción de desbencilación se puede llevar a cabo tratando el derivado cetónico (X) con un ácido o un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, bromuro de hidrógeno, cloruro de aluminio, o tetracloruro de titanio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo cloruro de metileno, o tolueno. La reacción se lleva a cabo por lo común de 0°C a 80°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 24 horas.
- 20

Etapa 1-2

- 25 La nitración del derivado fenólico (XI) con reactivo de nitración en un disolvente inerte proporciona el derivado de nitrofenol (XII). Los disolventes inertes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, ácido acético, o tetrahidrofurano. Los reactivos de nitración incluyen, por ejemplo ácido nítrico, ácido nítrico humeante, o tetrafluoroborato de nitronio. La reacción se lleva a cabo por lo común de -40°C a 80°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 5 minutos a 12 horas. La reacción de nitración se puede llevar a cabo también, si se desea, añadiendo un aditivo tal como, por ejemplo anhídrido acético, o ácido sulfúrico.
- 30

Etapa 1-3

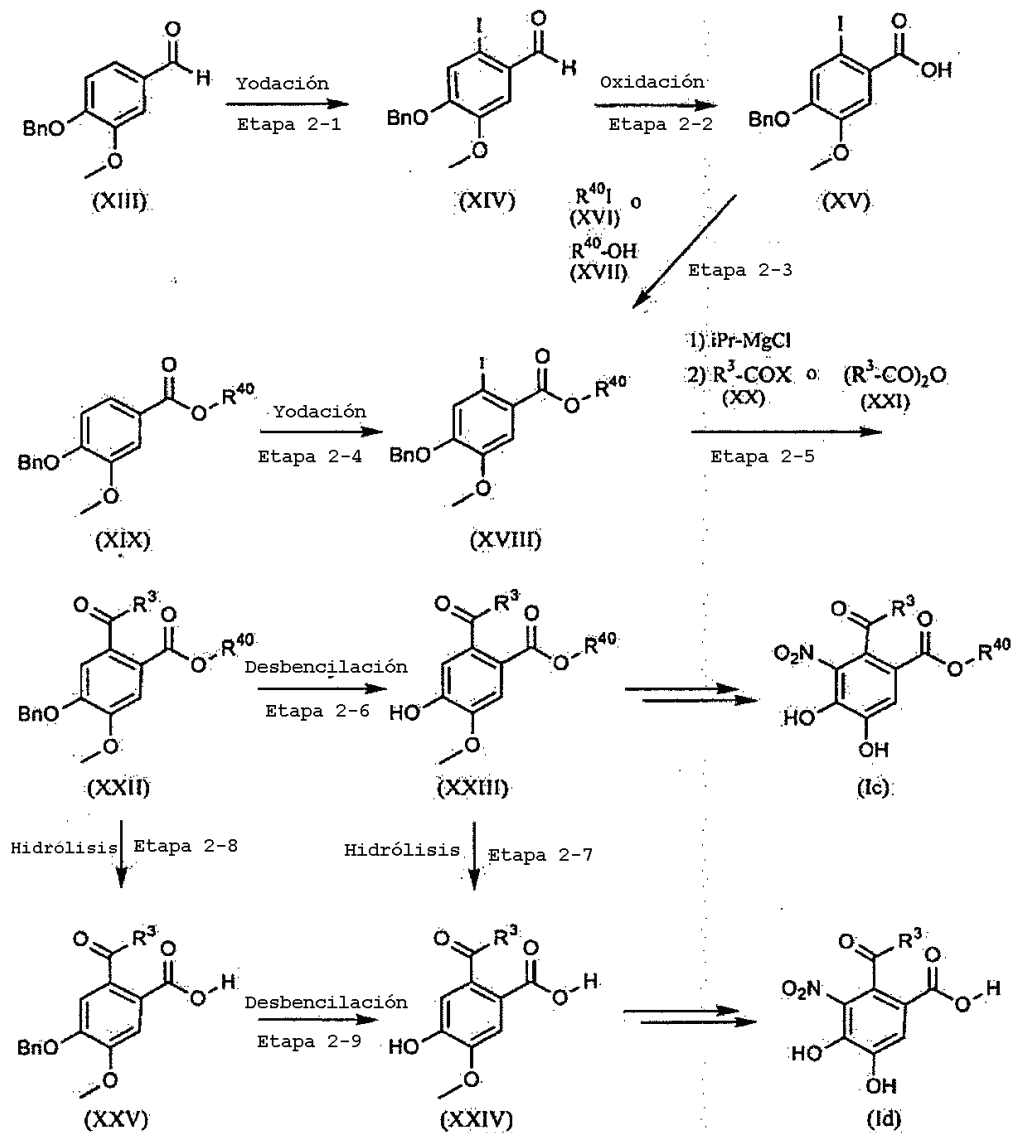
- 35 La desmetilación del derivado nitrofenólico (XII) con un reactivo de desmetilación en un disolvente inerte proporciona el compuesto (Ia). Los disolventes inertes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo acetato de etilo, piridina, o 1,4-dioxano. Los reactivos de desmetilación incluyen, por ejemplo cloruro de aluminio-piridina, o tribromuro de boro. La reacción se lleva a cabo por lo común de -20°C a 120°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 1 hora a 24 horas.
- 40 Alternativamente, la desmetilación se puede llevar a cabo tratando el derivado nitrofenólico (XII) con ácido bromhídrico o ácido yodhídrico en un disolvente de ácido acético o sin disolvente. La reacción se lleva a cabo por lo común de 20°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, la temperatura de reacción, pero usualmente es de 1 hora a 24 horas.

Etapa 1-4

45 La acilación del compuesto (Ia) con reactivo de acilación proporciona el compuesto (Ib). Tales reacciones acilación son bien conocidas por los expertos normales en la técnica, y se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en T.W. Green y P.G.H. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" cuarta edición.

Entre los compuestos (I) de la presente invención, el compuesto (Ic) y el compuesto (Id) se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el esquema 2.

Esquema 2



5 en donde R^3 y Bn se definen como antes, R^{40} es un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, haloalquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, y X es un átomo de cloro o bromo.

10 **Etapa 2-1**

La yodación del aldehído (XIII) con un agente de yodación tal como yodo, N-yodosuccinimida o monoclóruo de yodo en un disolvente adecuado proporciona el yodobenzaldehído (XIV). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno, metanol, o ácido acético. La reacción se lleva a cabo por lo común de 15 20°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 24 horas. La yodación también se puede llevar a cabo, si se desea, añadiendo un aditivo tal como, por ejemplo ácido trifluoroacético, o trifluoroacetato de plata.

20 **Etapa 2-2**

La oxidación del yodobenzaldehído (XIV) con un agente oxidante en un disolvente adecuado proporciona el ácido carboxílico (XV). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo cloruro de metileno, acetonitrilo,

5 agua, o metanol. LOs agentes oxidantes incluyen, por ejemplo permanganato de potasio, dióxido de manganeso, clorito de sodio-peróxido de hidrógeno, o clorito de sodio-dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo por lo común de 0°C a 80°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, el agente oxidante, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 3 días. La reacción se puede llevar a cabo, si se desea, añadiendo un aditivo tal como, por ejemplo hidrogenofosfato de sodio, o ácido sulfúrico.

Etapa 2-3

10 El ácido carboxílico (XV) se trata con yoduro de alquilo (XVI) en presencia de una base en un disolvente inerte para proporcionar el derivado éster de ácido yodobenzoico (XVIII). Los disolventes inertes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, o tetrahidrofurano. Las bases incluyen, por ejemplo terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo por lo común de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 5 minutos a 24 horas.

15 El derivado éster de ácido yodobenzoico (XVIII) se puede preparar condensando el ácido carboxílico (XV) con el alcohol (XVII) en presencia de un agente condensante en un disolvente inerte tal como, por ejemplo cloruro de metileno, o N,N-dimetilformamida. Los agentes condensantes incluyen, por ejemplo dicitlohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, cianofosfato de dietilo, o difenilfosforilazida. La reacción se puede llevar a cabo, si se desea, añadiendo una base tal como, por ejemplo trietilamina.

20

Etapa 2-4

25 La yodación del derivado éster (XIX) con un agente de yodación tal como yodo, N-yodosuccinimida o monoclóruo de yodo en un disolvente adecuado proporciona el éster de ácido yodobenzoico (XVIII). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno, metanol, o ácido acético. La reacción se lleva a cabo por lo común de 20°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 24 horas. La yodación también se puede llevar a cabo, si se desea, añadiendo un aditivo tal como, por ejemplo ácido trifluoroacético, o trifluoroacetato de plata.

30

Etapa 2-5

35 El derivado éster de ácido yodobenzoico (XVIII) se trata con un reactivo de magnesio orgánico en un disolvente inerte, seguido de reacción con el haluro de ácido (XX) o el anhídrido de ácido (XXI) para proporcionar el derivado cetónico (XXII). Los disolventes inertes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo tetrahidrofurano. Los reactivos de magnesio orgánicos incluyen, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio. La reacción se lleva a cabo por lo común de -78°C a 50°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 2 horas.

40

Etapa 2-6

45 La desbencilación del derivado cetónico (XXII) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-1 proporciona el derivado fenólico (XXIII).

Etapa 2-7

50 La hidrólisis del derivado fenólico (XXIII) en presencia de una base en un disolvente adecuado proporciona el derivado ácido carboxílico (XXIV). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, o una mezcla disolvente de los mismos. Las bases incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio. La reacción se lleva a cabo por lo común de la temperatura ambiente a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 10 minutos a 24 horas.

Etapa 2-8

55 La hidrólisis del derivado cetónico (XXII) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 2-7 proporciona el derivado ácido carboxílico (XXV).

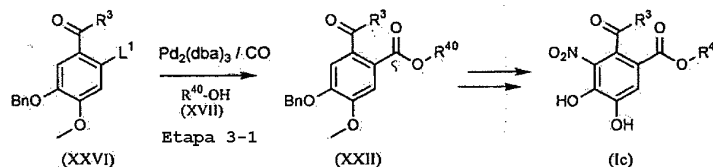
Etapa 2-9

60 La desbencilación del derivado ácido carboxílico (XXV) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-1 proporciona el derivado ácido carboxílico (XXIV).

Después de eso, el compuesto (Ic) se puede preparar a partir del derivado éster (XXIII) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-2 a la Etapa 1-3, el Compuesto (Id) se puede preparar a partir del ácido carboxílico (XXIV) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-2 a la Etapa 1-3.

- 5 Entre los compuestos (I) de la presente invención, el compuesto (Ic) se puede preparar mediante los métodos ilustrados en el esquema 3.

Esquema 3



10 en donde R³, R⁴⁰ y Bn se definen como antes, L¹ es un átomo de bromo, yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo.

Etapa 3-1

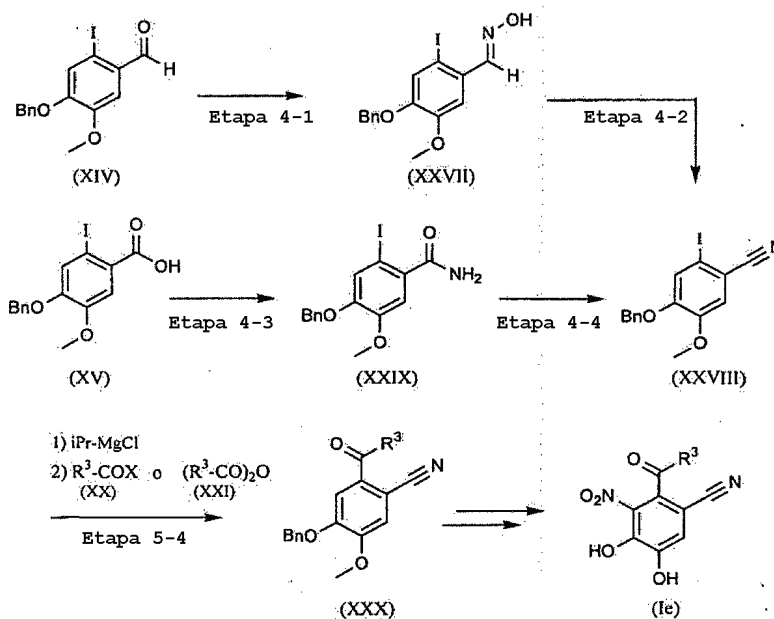
15 La condensación del compuesto (XXVI) con el alcohol (XVII) en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente inerte proporciona el derivado éster (XXII). Los disolventes inertes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo N, N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, o tolueno. Las bases incluyen, por ejemplo trietilamina, o N,N-diisopropiletilamina. Los catalizadores de paladio incluyen, por ejemplo tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0), o acetato de paladio. Los ligandos de fosfina incluyen, por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, o trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo por lo común de 80°C a 110°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 1 hora a 24 horas.

25 Después de eso, el compuesto (Ic) se puede preparar a partir del derivado éster (XXII) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-1 a la Etapa 1-3.

Entre los compuestos (I) de la presente invención, el compuesto (Ie) se puede preparar mediante los métodos ilustrados en el esquema 4.

30

Esquema 4



en donde R³, Bn y X se definen como antes.

35 **Etapa 4-1**

La oximación del yodobenzaldehído (XIV) con hidroxilamina en un disolvente adecuado proporciona la oxima (XXVII). Los disolventes empleados en la reacción incluyen por ejemplo, etanol, N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo por lo común de 20°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las sustancias de partida empleadas, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 24 horas. La oximación se puede llevar a cabo también, si se desea, añadiendo un aditivo tal como, por ejemplo, acetato de sodio.

Etapa 4-2

La oxima (XXVII) se trata con anhídrido de ácido, haluro de ácido, anhídrido sulfónico, cloruro de sulfonilo o cloruro de tionilo en presencia de una base en un disolvente inerte o utilizando una base como disolvente para proporcionar el derivado de nitrilo (XXVIII). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, o tolueno. Las bases incluyen, por ejemplo, trietilamina, piridina, o N,N-dimetilaminopiridina. Los anhídridos de ácido incluyen, por ejemplo, anhídrido acético, o anhídrido trifluoroacético. Los haluros de ácido incluyen por ejemplo, cloruro de acetilo, o cloruro de trifluorometanosulfonilo. Los anhídridos sulfónicos incluyen por ejemplo anhídrido trifluorometanosulfónico. Los cloruros de sulfonilo incluyen por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, o cloruro de trifluorometanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo por lo común de -20°C a 110°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 30 minutos a 24 horas.

Etapa 4-3

La condensación del ácido carboxílico (XV) con amoníaco, amoníaco acuoso o sales de amonio en presencia de un agente condensante y una base tal como, por ejemplo trietilamina en un disolvente inerte proporciona el derivado de amida (XXIX). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, o una mezcla disolvente de los mismos. Los agentes condensantes incluyen, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, hidroccloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, cianofosfato de dietilo, o difenilfosforilazida.

Alternativamente, el derivado de amida (XXIX) se obtiene convirtiendo el ácido carboxílico (XV) en sus derivados reactivos tales como por ejemplo haluro de ácido, anhídrido de ácido, éster benzotriazol-1-ílico, éster 4-nitrofenílico, o éster de 2,5-dioxapirrolidina de acuerdo con métodos convencionales, seguido de condensación con amoníaco acuoso, amoníaco o sales de amonio en presencia o ausencia de una base. Los disolventes empleados en la reacción de condensación incluyen, por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, o una mezcla disolvente de los mismos. Las bases incluyen, por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, o N,N-dimetilanilina. La reacción se lleva a cabo por lo común de -20°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 24 horas.

Etapa 4-4

El derivado de amida (XXIX) se trata con anhídrido de ácido, haluro de ácido, anhídrido sulfónico, cloruro de sulfonilo o cloruro de tionilo en presencia de una base en un disolvente inerte o utilizando una base como disolvente para proporcionar el derivado de nitrilo (XXVIII). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, o tolueno. Las bases incluyen, por ejemplo, trietilamina, piridina, o N,N-dimetilaminopiridina. Los anhídridos de ácido incluyen, por ejemplo anhídrido acético, o anhídrido trifluoroacético. Los haluros de ácido incluyen por ejemplo, cloruro de acetilo, o cloruro de trifluorometanosulfonilo. Los anhídridos sulfónicos incluyen, por ejemplo anhídrido trifluorometanosulfónico. Los cloruros de sulfonilo incluyen, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo por lo común de -20°C a 110°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 30 minutos a 24 horas.

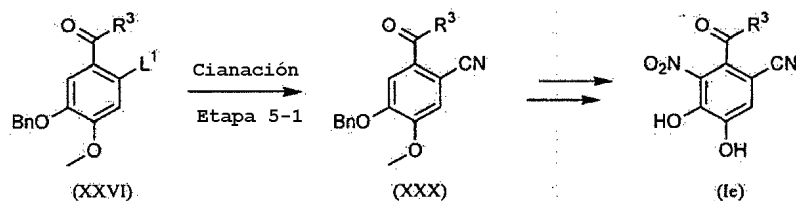
Etapa 4-5

El derivado de nitrilo (XXVIII) se trata con un reactivo de magnesio orgánico en un disolvente inerte, seguido de reacción con el haluro de ácido (XX) o el anhídrido de ácido (XXI) para proporcionar el derivado cetónico (XXX). Los disolventes inertes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano. Los reactivos de magnesio orgánicos incluyen, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio. La reacción se lleva a cabo por lo común de -78°C a 50°C. El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de las materias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 15 minutos a 2 horas.

Después de eso, compuesto (Ie) se puede preparar a partir del derivado de nitrilo (XXX) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-1 a la Etapa 1-3.

Entre los compuestos (I) de la presente invención, el compuesto (Ie) se puede preparar mediante los métodos ilustrados en el esquema 5.

Esquema 5



en donde R³, Bn y L¹ se definen como antes.

10 **Etapa 5-1**

La condensación del compuesto (XXVI) con un agente de cianación en presencia de un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente inerte proporciona el derivado de nitrilo (XXX). Los disolventes empleados en la reacción incluyen, por ejemplo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, o 1-metil-2-pirrolidinona. Los agentes de cianación incluyen, por ejemplo, cianuro de cobre(I), o cianuro de potasio. Los catalizadores incluyen, por ejemplo, tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0). Los ligandos incluyen, por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno. La reacción se lleva a cabo por lo común de 80°C a 110°C. El tiempo de reacción varía dependiendo por ejemplo, de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, o la temperatura de reacción, pero usualmente es de 1 hora a 24 horas. La reacción se puede llevar a cabo, si se desea, añadiendo un aditivo tal como, por ejemplo, cianuro de tetraetilamonio.

Después de eso, el compuesto (Ie) se puede preparar a partir del derivado de nitrilo (XXX) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1-1 a la Etapa 1-3,

25 Los esquemas anteriormente mencionados son ilustrativos para la preparación de compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención y sus intermedios sintéticos. Los expertos normales en la técnica apreciarán que se pueden realizar diversos cambios o modificaciones de los esquemas anteriormente mencionados sin apartarse del alcance de la invención.

30 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención y los intermedios para la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden aislar o purificar, si se requiere, de acuerdo con técnicas de aislamiento o purificación convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, tal como por ejemplo extracción con disolventes, cristalización, recristalización, cromatografía, o cromatografía líquida preparativa de alta resolución.

35 Los compuestos de general formula (I) exhiben excelentes actividades inhibitoras de COMT, y son útiles como agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Parkinson. Los compuestos de general formula (I) se utilizan preferiblemente combinados con L-dopa. Los compuestos de fórmula general (I) se pueden utilizar combinados con L-dopa y un inhibidor aromático de L-aminoácido descarboxilasa. Los ejemplos de los inhibidores de L-aminoácido descarboxilasa aromáticos que se pueden utilizar combinados con los inhibidores de COMT de la presente invención, incluyen carbidopa, o benserazida.

40 Los inhibidores de COMT de la presente invención se pueden utilizar, si se requiere, combinados con fármacos anti-Parkinson distintos de L-dopa. Tales fármacos anti-Parkinson incluyen, por ejemplo, droxidopa, melevodopa, treodopas; agonistas del receptor D₂ de dopamina tales como, por ejemplo, cabergolina, mesilato de bromocriptina, tergurida, hidrocloreuro de talipexol, hidrocloreuro de ropinirol, mesilate pergolida, hidrocloreuro de pramipexol, o rotigotina; agentes anticolinérgicos tales como por ejemplo, profenamina, hidrocloreuro de trihexifenidilo, hidrocloreuro de mazaticol, biperideno, hidrocloreuro de piroheptina, o hidrocloreuro de metixeno; antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina tales como, por ejemplo istradefilina; antagonistas de NMDA tales como por ejemplo budipina; inhibidores de monoamino oxidasa B tales como, por ejemplo hidrocloreuro de selegilina, mesilato de rasagilina, mesilato de safinamida; zonisamida; o hidrocloreuro de amantadina.

45 Los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico o profiláctico para la depresión. Los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico para la hipertensión puesto que los compuestos de la presente invención exhiben actividades promotoras de la excreción de sodio en la orina.

55 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar en varias formas de dosificación dependiendo de sus usos. Las formas de dosificación ilustrativas incluyen polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos,

cápsulas, inyectables, líquidos, pomadas, supositorios, o cataplasmas, que se administran oralmente o parenteralmente.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular mezclando, diluyendo o disolviendo con portadores farmacéuticos apropiados tales como, por ejemplo, excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes isotónicos, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizadores, o agentes solubilizantes, de acuerdo con un procedimiento de formulación convencional dependiendo de sus formas de dosificación.

10 La dosificación de un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se determina apropiadamente dependiendo, por ejemplo, de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, o la afección que se vaya a tratar. Una dosificación típica para la administración oral se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg por día para un ser humano adulto. Una dosificación típica para la administración parenteral se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg por día para un ser humano adulto. Las dosificaciones se pueden administrar en dosis individuales o divididas, por ejemplo de una a varias veces al día.

20 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno seleccionado entre L-dopa y un inhibidor aromático de L-aminoácido descarboxilasa, se puede administrar en forma de una sola composición farmacéutica que comprende todos los ingredientes activos, o en forma de composiciones farmacéuticas formuladas separadamente cada una de las cuales comprende un solo ingrediente activo. Cuando se utilizan composiciones farmacéuticas formuladas separadamente, las composiciones se pueden administrar separadamente, concurrentemente o a intervalos diferentes. Alternativamente, cuando se utilizan composiciones farmacéuticas formuladas separadamente, las composiciones se pueden mezclar junto con un diluyente apropiado, y administrar simultáneamente.

30 En una combinación farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno seleccionado entre L-dopa y un inhibidor aromático de L-aminoácido descarboxilasa, la dosificación de cada ingrediente activo se puede determinar apropiadamente dependiendo, por ejemplo, de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, el tiempo de administración, la forma de dosificación, el método de administración, o la combinación de ingredientes activos.

35 Los siguientes Ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de ensayo ilustran la invención con más detalle. Se debe entender, no obstante, que no se deben considerar limitantes del alcance de la invención de ningún modo.

EJEMPLOS

Ejemplo de referencia 1-1

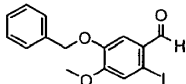
40 **4-Benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzaldehído**

45 A una mezcla de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (10g), trifluoroacetato de plata (11,4 g) y cloruro de metileno (105 mL) se le añadió yodo (13,1 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se hizo pasar a través de una capa de Celite (marca registrada). El producto filtrado se lavó con una solución acuosa de hidrogenosulfito de sodio y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol: agua = 4: 1 para producir el compuesto del título (13,2 g).
RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 3,91 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,30-7,50 (7H, m), 9,86 (1H, s)

50 Los Ejemplos de referencia 1-2 a 1-3 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 1-1 utilizando los dioxibencenos correspondientes en lugar de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído. Estos se ilustraron en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
1-1		1-3	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
1-2			

Los datos físicos de los Ejemplos de referencia 1-2 a 1-3 se mostraron más abajo.

5 **Ejemplo de referencia 1-2**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,95 (3H, s), 5,16 (2H, s), 7,29-7,47 (6H, m), 7,48 (1H, s), 9,89 (1H, s)

10 **Ejemplo de referencia 1-3**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,89 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,30-7,50 (7H, m)

Ejemplo de referencia 2-1

15 **Oxima de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzaldehído**

Una mezcla de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzaldehído (ejemplo de referencia 1-1) (12,2 g), hidrócloruro de hidroxilamina (2,54 g), acetato de sodio (6 g) y etanol (170 mL) se agitó a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (12,8 g). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,88 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,30-7,50 (6H, m), 8,30 (1H, s)

Ejemplo de referencia 3-1

25 **4-Benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzonitrilo**

A una mezcla de oxima de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzaldehído (ejemplo de referencia 2-1) (20,8 g), trietilamina (22,7 mL) y tetrahidrofurano (181 mL) se le añadió anhídrido trifluoroacético (23 mL) enfriando en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadieron a la mezcla ácido clorhídrico de 2 moles/L y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol para producir el compuesto del título (10,25 g). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,87 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,30-7,42 (5H, m)

El Ejemplo de referencia 3-1 se puede preparar también de una manera descrita en el Ejemplo de referencia 4-1,

35

Ejemplo de referencia 4-1

4-Benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzonitrilo

40 A una mezcla de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzamida (ejemplo de referencia 6-3) (5,25 g) y diclorometano (70 mL) se le añadieron trietilamina (8,2 mL) y anhídrido trifluorometanosulfónico (4,6 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, a temperatura ambiente durante 3,5 horas y a temperatura de reflujo durante una hora. Después de enfriar a 0°C, a la mezcla se le añadieron trietilamina (4 mL) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, a la mezcla se le añadieron agua con hielo y ácido clorhídrico de 1 mol/L. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico de 1 mol/L y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, acetato de etilo, diclorometano, gel de sílice y gel de aminopropilsílice se agitó durante 30 minutos. La mezcla se hizo pasar a través de una capa de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol para producir el compuesto del título (3,72 g).

50

Ejemplo de referencia 5-1

Ácido 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoico

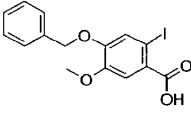
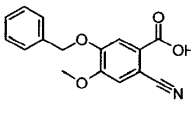
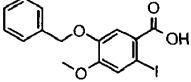
55

A una mezcla de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzaldehído (ejemplo de referencia 1-1) (20 g), dimetilsulfóxido (19 mL), ácido sulfúrico concentrado (3 mL), agua (30 mL) y acetonitrilo (181 mL) se le añadió una mezcla de clorito de sodio (9,8 g) y agua (30 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la

mezcla. La materia insoluble se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (20,3 g) . RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 3,88 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,31-7,46 (6H, m), 7,56 (1H, s)

- 5 Los Ejemplos de referencia 5-2 a 5-3 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 5-1 utilizando los benzaldehídos correspondientes en lugar de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzaldehído. Estos se ilustraron en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
5-1		5-3	
5-2			

- 10 Los datos físicos del ejemplo de referencia 5-2 al ejemplo 5-3 se mostraron más abajo.

Ejemplo de referencia 5-2

- 15 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 3,84 (3H, s), 5,11 (2H, s), 7,30-7,50 (6H, m), 7,56 (1H, s), 13,00 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 5-3 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 3,91 (3H, s), 5,25 (2H, s), 7,33-7,47 (5H, m), 7,51 (1H, s), 7,67 (1H, s), 13,59 (1H, s ancho)

- 20 **Ejemplo de referencia 6-1**

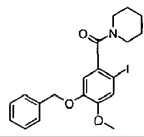
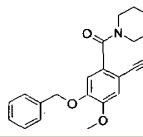
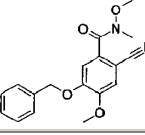
(5-Benciloxi-2-yodo-4-metoxifenil)piperidin-1-il-metanona

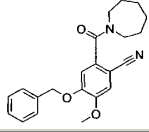
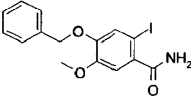
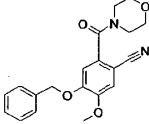
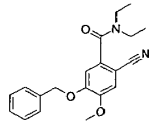
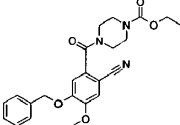
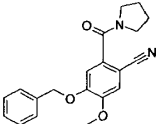
- 25 A una mezcla de ácido 5-benciloxi-2-yodo-4-metoxibenzoico (ejemplo de referencia 5-2) (1,92 g), piperidina (0,74 mL) y N,N-dimetilformamida (12 mL) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (676 mg) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,44 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la adición de acetato de etilo, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico de 2 moles/L. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. La mezcla del residuo, gel de aminopropilsilíce y diclorometano se agitó durante 30 minutos. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (2,13 g).

- 30 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,21-1,71 (6H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,56-3,81 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,05-5,18 (2H, m), 6,70 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,27-7,40 (5H, m)

- 35 Los Ejemplos de referencia 6-2 a 6-9 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 6-1 utilizando los ácidos carboxílicos y las aminas correspondientes en lugar de ácido 5-benciloxi-2-yodo-4-metoxibenzoico y piperidina. Estos se ilustraron en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
6-1		6-6	
6-2		6-7	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
6-3		6-8	
6-4		6-9	
6-5			

Los datos físicos del ejemplo de referencia 6-2 al ejemplo 6-9 se mostraron más abajo.

5 **Ejemplo de referencia 6-2**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,34 (3H, s), 3,42 (3H, s ancho), 3,94 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,25-7,45 (5H, m)

10 **Ejemplo de referencia 6-3**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,88 (3H, s), 5,13 (2H, s), 5,50-6,20 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,25-7,50 (6H, m)

15 **Ejemplo de referencia 6-4**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, m), 1,27 (3H, m), 3,04-3,20 (2H, m), 3,48 - 3,61 (2H, m), 3,92 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,30-7,41 (5H, m)

20 **Ejemplo de referencia 6-5**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,89 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,65 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,92 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,31-7,42 (5H, m)

25 **Ejemplo de referencia 6-6**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38-1,53 (2H, m), 1,60-1,75 (4H, m), 3,09-3,27 (2H, m), 3,62-3,79 (2H, m), 3,92 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,31-7,42 (5H, m)

30 **Ejemplo de referencia 6-7**

RMN H^1 ($COCl_3$) δ ppm: 1,40 - 1,64 (6H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,92 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,30-7,40 (5H, m)

35 **Ejemplo de referencia 6-8**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,22 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,78 (4H, m), 3,93 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,31-7,40 (5H, m)

Ejemplo de referencia 6-9

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,14-3,84 (8H, m), 3,93 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,21 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,32-7,40 (5H, m)

5 Ejemplo de referencia 7-1

4-Benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoato de etilo

10 Una mezcla de ácido 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoico (ejemplo de referencia 5-1) (2 g), 2-yodoetano (0,5 mL), carbonato de potasio (1,08 g) y N,N-dimetilformamida (17 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla. La materia insoluble se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (2,07 g).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,89 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 7,30-7,46 (7H, m)

15

Ejemplo de referencia 7-2

4-Benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoato de isopropilo

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 7-1 utilizando 2-yodopropano en lugar de 2-yodoetano.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,89 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,21-5,29 (1H, m), 7,30-7,45 (7H, m)

25

Ejemplo de referencia 8-1

4-benciloxi-5-metoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-benzoato de isopropilo

30 Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (157 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (380 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó en una atmósfera de argón durante 10 minutos. A la mezcla se le añadieron (5-benciloxi-2-yodo-4-metoxifenil)piperidin-1-il-metanona (ejemplo de referencia 6-1) (1,55 g), 2-propanol (10 mL) y trietilamina (1,44 mL). Después del desplazamiento a una atmósfera de monóxido de carbono, la mezcla se agitó a 90°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico de 2 moles/L. La capa orgánica separada se lavó con agua, una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/L, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 15%-45%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (258 mg).

35

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10-1,80 (12H, m), 2,82-3,30 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,05-4,20 (1H, m), 5,10-5,30 (3H, m), 6,71 (1H, s), 7,28-7,42 (5H, m), 7,52 (1H, s)

40

Ejemplo de referencia 8-2

4-Benciloxi-5-metoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-benzoato de etilo

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo de referencia 8-1 utilizando etanol en lugar de isopropanol.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10-1,75 (9H, m), 2,91-3,50 (3H, m), 3,91-4,05 (4H, m), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,20 (2H, s ancho), 6,72 (1H, s), 7,28-7,45 (5H, m), 7,53 (1H, s)

50

Ejemplo de referencia 9-1

(5-Benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil)-p-tolilmetanol

55 A una mezcla de 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzaldehído (1 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió bromuro de p-tolil magnesio (solución en tetrahidrofurano de 1 mol/L, 3,7 mL) enfriando con un baño de hielo-sal. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio, acetato de etilo y ácido clorhídrico de 2 moles/L. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-50%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (1,27 g).

60

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,04-5,20 (2H, m), 6,03 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,99 (1H, s), 7,06-7,17 (5H, m), 7,27-7,39 (5H, m)

Ejemplo de referencia 9-2

(5-Benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil)ciclohexilmetanol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo de referencia 9-1 utilizando bromuro de ciclohexilmagnesio en lugar de bromuro de p-tolilmagnesio.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95-1,18 (5H, m), 1,29-1,36 (1H, m), 1,46-1,81 (7H, m), 3,86 (3H, s), 4,70-4,76 (1H, m), 5,10-5,23 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,27-7,45 (5H, m)

Ejemplo de referencia 10-1**(5-Benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil)p-tolilmetanona**

Una mezcla de 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil-p-tolilmetanol (ejemplo de referencia 9-1) (1,27 g), dióxido de manganeso (2,67 g) y diclorometano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,11 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,42 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,40 (5H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,3Hz)

Ejemplo de referencia 10-2**(5-Benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil)ciclohexilmetanona**

A una mezcla de (5-benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil)-ciclohexilmetanol (Ejemplo de referencia 9-2) (580 mg), trietilamina (0,797 mL) y dimetilsulfóxido (21 mL) se le añadió complejo de piridina-trióxido de azufre (684 mg) enfriando en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-50%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (348 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,14-1,44 (5H, m), 1,59-1,87 (5H, m), 2,92-3,05 (1H, m), 3,89 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,23-7,44 (5H, m)

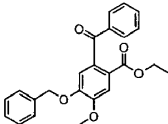
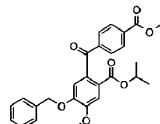
Ejemplo de referencia 11-1**2-Benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de etilo**

A una mezcla de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoato de etilo (ejemplo de referencia 7-1) (1 g) y tetrahidrofurano (25 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (solución en tetrahidrofurano de 2,0 moles/L, 1,58 mL) en una atmósfera de argón a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se añadió a la mezcla anhídrido benzoico (1,1 g). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron a la mezcla agua, ácido clorhídrico de 2 moles/L y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-50%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (848 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93-4,05 (6H, m), 5,18 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,28-7,66 (11H, m)

Los Ejemplos de referencia 11-2 a 11-31 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 11-1 utilizando los yodobencenos y anhídridos de ácido o cloruros de ácido correspondientes en lugar de 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoato de etilo y anhídrido benzoico. Estos se ilustraron en la tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
11-1		11-8	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
11-2		11-9	
11-3		11-10	
11-4		11-11	
11-5		11-12	
11-6		11-13	
11-7		11-14	
11-15		11-22	
11-16		11-23	
11-17		11-24	
11-18		11-25	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
11-19		11-26	
11-20		11-27	
11-21		11-28	
11-29		11-31	
11-30			

Los datos físicos del ejemplo de referencia 11-2 al ejemplo 11-31 se mostraron más abajo.

5 **Ejemplo de referencia 11-2**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3,52 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,27-7,65 (11H, m)

10 **Ejemplo de referencia 11-3**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,99 (3H, s), 4,85-4,97 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,29-7,44 (7H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,69-7,76 (2H, m)

15 **Ejemplo de referencia 11-4**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,09 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,98 (3H, s), 4,07 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 5,17 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,00-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,45 (5H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,60-7,75 (1H, m)

20 **Ejemplo de referencia 11-5**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,04 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,95-4,10 (5H, m), 5,18 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,15-7,50 (9H, m), 7,55 (1H, s)

25 **Ejemplo de referencia 11-6**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,95-4,10 (5H, m), 5,16 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m), 7,54 (1H, s), 7,55-7,65 (2H, m)

30 **Ejemplo de referencia 11-7**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,01 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,99 (3H, s), 4,89-5,01 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,28-7,43 (5H, m), 7,50-7,61 (5H, m)

Ejemplo de referencia 11-8

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,96 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,95 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,85-5,00 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,20-7,50 (5H, m), 7,57 (1H, s), 7,70-7,85 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m)

5

Ejemplo de referencia 11-9

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,99 (3H, s), 4,95 -5,10 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,92 (1H, s), 7,20-7,45 (9H, m), 7,55 -7,70 (1H, m)

10

Ejemplo de referencia 11-10

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,04 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,02 (3H, s), 4,89-5,01 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,30-7,42 (5H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,90-7,93 (1H, m), 7,95-8,00 (1H, m)

15

Ejemplo de referencia 11-11

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,00 (3H, s), 4,90-4,99 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,29-7,41 (5H, m), 7,55 (1H, s), 7,68-7,70 (2H, m), 7,78-7,80 (2H, m)

20

Ejemplo de referencia 11-12

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,99 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,00-7,10 (1H, m), 7,10-7,20 (1H, m), 7,25-7,50 (5H, m), 7,53 (1H, s), 7,60-7,70 (1H, m)

25

Ejemplo de referencia 11-13

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,99 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,25-7,60 (9H, m)

30

Ejemplo de referencia 11-14

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,00 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,20 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,04 (1H, s), 7,25-7,50 (5H, m), 7,53 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 1,7Hz)

35

Ejemplo de referencia 11-15

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,48 (3H, d, J = 1,2 Hz), 3,98 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,18 (2H, s), 6,50-6,55 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,25-7,55 (6H, m)

40

Ejemplo de referencia 11-16

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,00 (3H, s), 4,96-5,05 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,33-7,47 (5H, m), 7,54 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 1,8Hz)

45

Ejemplo de referencia 11-17

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,90-4,10 (5H, m), 5,19 (2H, s), 7,14 (1H, s), 7,25-7,50 (5H, m), 7,54 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 3,0Hz)

50

Ejemplo de referencia 11-18

MS (ESI, m/z) : 315 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 11-19

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,11(9H s), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,95 (3H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, s), 6,57 (1H, s), 7,20-7,45 (5H, m), 7,50 (1H, s)

60

Ejemplo de referencia 11-20

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,11 (9H, s), 1,33 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,95 (3H, s), 5,15-5,21 (3H, m), 6,57 (1H, s), 7,25-7,40 (5H, m), 7,47 (1H, s)

Ejemplo de referencia 11-21MS (ESI, m/z) : 383 (M+H)⁺5 **Ejemplo de referencia 11-22**RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 3,03-3,07 (2H,m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,96 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,19-7,43(12H, m)**Ejemplo de referencia 11-23**10 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,14 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,35-3,50 (1H, m), 3,97 (3H, s), 5,26 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,30-7,50 (6H, m)**Ejemplo de referencia 11-24**15 MS (ESI, m/z) : 324 (M+H)⁺**Ejemplo de referencia 11-25**20 MS (ESI, m/z) : 336 (M+H)⁺.**Ejemplo de referencia 11-26**25 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,87(12H, m), 3,21-3,29 (1H,m), 3,97 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,32-7,45 (5H, m)**Ejemplo de referencia 11-27**30 RMN H¹fCDCl g) δ ppm: 1,57-1,93 (4H, m), 3,29-3,51 (3H, m), 5,29 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,32-7,44 (5H, m)**Ejemplo de referencia 11-28**35 MS (ESI, m/z) :335 (M+H)⁺**Ejemplo de referencia 11-29**MS (ESI, m/z): 349 (M+H)⁺40 **Ejemplo de referencia 11-30**

MS (ESI, m/z) : 350 (M+H) +

Ejemplo de referencia 11-31

45 MS (ESI, m/z) : 350 (M+H) +

Ejemplo de referencia 12-150 **4-Benciloxi-2-(2-fluorobenzoil)-5-metoxibenzonitrilo**

Una mezcla de ácido 5-benciloxi-2-ciano-4-metoxibenzoico (ejemplo de referencia 5-3) (502 mg), ácido 2-fluorofenilborónico (297 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (205 mg), pirocarbonato de dimetilo (2 mL) y 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 80°C en una atmósfera de argón durante 1,25 horas. Se añadieron acetato de etilo y Florisil (marca registrada) (2 g). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se hizo pasar a través de una capa de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 5%-30% /hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (338 mg).

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 3,98 (3H, s), 5,16 (2H, s), 7,08-7,13 (1H, m), 7,21-7,22 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,34-7,35 (5H, m), 7,55-7,61 (2H, m)**Ejemplo de referencia 13-1****2-Benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzonitrilo**

A una mezcla de 5-benciloxi-2-ciano-4,N-dimetoxi-N-metilbenzamida (ejemplo de referencia 6-2) (203 mg) y tetrahydrofurano (3,1 mL) se le añadió bromuro de fenilmagnesio (1,08 moles/L solución en tetrahydrofurano, 0,7 mL) enfriando en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió a la mezcla bromuro de fenilmagnesio (solución en tetrahydrofurano de 1,08 moles/L, 0,3 mL). Después de agitar enfriando en un baño de hielo durante 50 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla bromuro de fenilmagnesio (solución de 1,08 moles/L en tetrahydrofurano, 0,35 mL). Después de agitar a 0°C durante 1,5 horas, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, ácido clorhídrico de 1 mol/L y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico de 1 mol/L, agua y salmuera sucesivamente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-30%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (112 mg).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,00 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,14 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,30-7,50 (7H, m), 7,55-7,70 (3H, m)

Ejemplo de referencia 14-1

2-(4-Acetilbenzoil)-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de isopropilo

Una mezcla de 4-benciloxi-2-(4-bromobenzoil)-5-metoxibenzoato de isopropilo (ejemplo de referencia 11-7) (253 mg), 1-etoxiviniltri-N-butilestano (420 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (90 mg) y tolueno (5 mL) se irradió con microondas para calentar a 180°C durante 10 min mientras se agitaba. La mezcla se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, ácido clorhídrico de 2 moles/L (5 mL) y tetrahydrofurano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10%-100%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (198 mg).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,98 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,63 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,88-4,98 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,28-7,42 (5H, m), 7,56 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz)

Ejemplo de referencia 14-2

2-Acetil-4-benciloxi-5-metoxibenzoitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo de referencia 14-1 utilizando 4-benciloxi-2-yodo-5-metoxibenzoitrilo (ejemplo de referencia 3-1) en lugar de 4-benciloxi-2-(4-bromobenzoil)-5-metoxibenzoato de isopropilo.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,25 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,32-7,44 (5H, m), 7,45 (1H, s)

Ejemplo de referencia 15-1

4-Benciloxi-5-metoxi-2-(4-metilbenzoil)benzoitrilo

Una mezcla de (5-benciloxi-2-bromo-4-metoxifenil)-p-tolilmetanona (ejemplo de referencia 10-1) (1,11 g), cianuro de cobre(I) (967 mg) y 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) se irradió con microondas para calentar a 200°C durante 10 min mientras se agitaba. Se añadieron agua, amoníaco al 28% en agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título (1,08 g).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,44 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,17 (2H, s), 7,14 (1H, s), 7,20-7,25 (3H, m), 7,32-7,40 (5H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 15-2

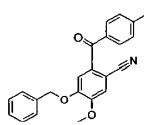
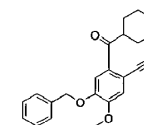
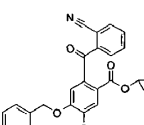
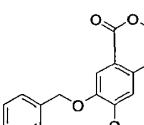
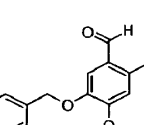
4-Benciloxi-2-(2-cianobenzoil)-5-metoxibenzoato de isopropilo

Una mezcla de 4-benciloxi-2-(2-bromobenzoil)-5-metoxibenzoato de isopropilo (ejemplo de referencia 11-9) (600 mg), cianuro de cobre(I) (445 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (114 mg), cianuro de tetraetilamonio (194 mg), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (206 mg) y 1,4-dioxano (73 mL) se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se hizo pasar a través de una capa de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 5%-30%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (412 mg).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,00 (3H, s), 4,85-5,05 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,20-7,50 (6H, m), 7,50-7,70 (3H, m), 7,80-7,90 (1H, m)

Los Ejemplos de referencia 15-3 a 15-5 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 15-1 o el ejemplo de referencia 15-2 utilizando el halobenceno correspondiente en lugar de (5-benciloxi-2-

bromo-4-metoxifenil)-p-tolilmetanona o 4-benciloxi-2-(2-bromobenzoil)-5-metoxibenzoato de isopropilo. Estos se ilustraron en la tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
15-1		15-4	
15-2		15-5	
15-3			

5

Los datos físicos del ejemplo de referencia 15-3 al ejemplo 15-5 se mostraron más abajo.

Ejemplo de referencia 15-3

10

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,00 (3H, s), 5,24 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,30-7,47 (5H, m), 7,54 (1H, s), 10,23 (1H, s)

Ejemplo de referencia 15-4

15

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29-1,86 (9H, m), 2,07-2,57 (1H, m), 3,02-3,56 (1H, m), 3,96 (3H, s), 5,26 (2H, s), 7,31-7,46 (6H, m)

Ejemplo de referencia 15-5

20

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,96 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,23 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,30-7,50 (5H, m), 7,65 (1H, s)

Ejemplo de referencia 16-1

25

Ácido 2-benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzoico

30

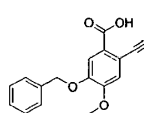
Una mezcla de 2-benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de etilo (ejemplo de referencia 11-1) (947 mg), una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/L (3,64 mL) y etanol (12 mL) se agitó a 70°C durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico de 2 moles/L a la mezcla. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,87 g).

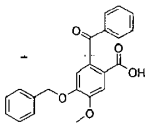
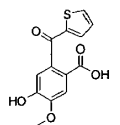
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,99 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,29-7,44 (7H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,67-7,72 (2H, m)

35

Los Ejemplos de Referencia 16-2 a 16-3 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 16-1 utilizando los ésteres benzoato correspondientes en lugar de 2-benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de etilo. Estos se ilustraron en la tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
16-1		16-3	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
16-2			

Los datos físicos del ejemplo de referencia 16-2 al ejemplo 16-3 se mostraron más abajo.

5 **Ejemplo de referencia 16-2**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 3,88 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,11-7,19 (1H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,95-8,02 (1H, m), 10,23 (1H, s)

10 **Ejemplo de referencia 16-3**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,98 (3H, s), 5,24 (2H, s), 7,23 (1H, s), 7,30-7,50 (5H, m), 7,70 (1H, s)

15 **Ejemplo de referencia 17-1**

Etilo 2-benzoil-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de

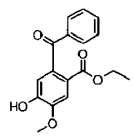
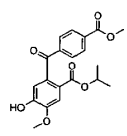
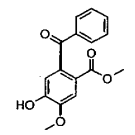
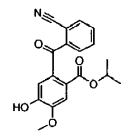
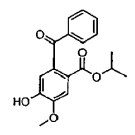
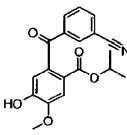
20 A una mezcla de 2-benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de etilo (ejemplo de referencia 11-1) (848 mg) y diclorometano (30 mL) se le añadió tetracloruro de titanio (0,31 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron a la mezcla ácido clorhídrico de 2 moles/L y acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10%-100%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (550 mg).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,98 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,97-4,05 (5H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,73-7,79 (2H, m)

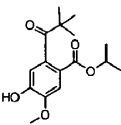
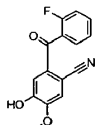
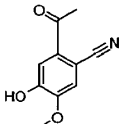
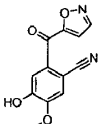
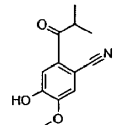
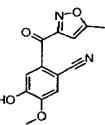
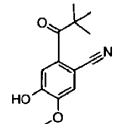
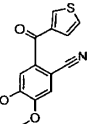
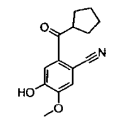
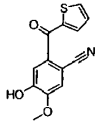
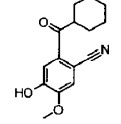
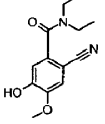
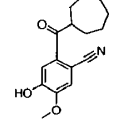
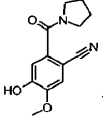
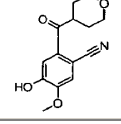
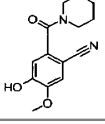
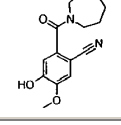
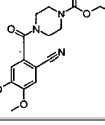
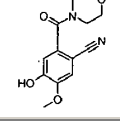
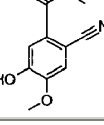
Los Ejemplos de Referencia 17-2 a 17-46 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 17-1 utilizando los ésteres bencilicos correspondientes en lugar de 2-benzoil-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de etilo. Estos se ilustraron en la tabla 7.

30

Tabla 7

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
17-1		17-8	
17-2		17-9	
17-3		17-10	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
17-4		17-11	
17-5		17-12	
17-6		17-13	
17-7		17-14	
17-15		17-22	
17-16		17-23	
17-17		17-24	
17-18		17-25	
17-19		17-26	
17-20		17-27	
17-21		17-28	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
17-29		17-36	
17-30		17-37	
17-31		17-38	
17-32		17-39	
17-33		17-40	
17-34		17-41	
17-35		17-42	
17-43		17-45	
17-44		17-46	

Los datos físicos del ejemplo de referencia 17-2 al ejemplo 17-46 se mostraron más abajo.

Ejemplo de referencia 17-2

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3,54 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,95 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,71-7,78 (2H, m)

5

Ejemplo de referencia 17-3

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,02 (3H, s), 4,89-4,98 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,37-7,46 (2H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,74-7,81 (2H, m)

10

Ejemplo de referencia 17-4

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,09 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 6,02 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,00-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,70-7,85 (1H, m)

15

Ejemplo de referencia 17-5

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,04 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,95-4,15 (5H, m), 6,08 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,15-7,70 (5H, m)

20

Ejemplo de referencia 17-6

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,95-4,10 (5H, m), 6,04 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,60-7,70 (2H, m)

25

Ejemplo de referencia 17-7

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,98 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,64 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,89-4,99 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,5$ Hz)

30

Ejemplo de referencia 17-8

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,96 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,94 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,85-5,05 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,75-7,90 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m)

35

Ejemplo de referencia 17-9

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,03 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,03 (3H, s), 4,90-5,05 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,50-7,70 (4H, m), 7,80-7,95 (1H, m)

40

Ejemplo de referencia 17-10

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,04 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,04 (3H, s), 4,91-5,02 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,55-7,61 (2H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 7,96-7,99 (1H, m), 8,04-8,08 (1H, m)

45

Ejemplo de referencia 17-11

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,02 (6H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,03 (3H, s), 4,92-5,00 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,70-7,74 (2H, m), 7,85-7,88 (2H, m)

50

Ejemplo de referencia 17-12

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 3,95 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,50-7,56 (3H, m), 7,61-7,69 (3H, m)

55

Ejemplo de referencia 17-13

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,07 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,02 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 6,04 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,00-7,10 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,60-7,70 (1H, m)

60

Ejemplo de referencia 17-14

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,07 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 6,03 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,25-7,40 (1H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,60-7,70 (1H, m)

Ejemplo de referencia 17-15

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,09 (1H, s), 6,80-6,90 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,54 (1H, s), 8,30-8,40 (1H, m)

5 **Ejemplo de referencia 17-16**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz) 2,48 (3H, d, J = 0,6 Hz), 4,00 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,02 (1H, s), 6,50-6,60 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,50 (1H, s)

10 **Ejemplo de referencia 17-17**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,03 (3H, s), 4,97-5,06 (1H, m), 6,10 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,54 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 1,9Hz)

15 **Ejemplo de referencia 17-18**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,95-4,10 (5H, m), 6,02 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 3,1Hz)

20 **Ejemplo de referencia 17-19**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,49 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,02 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,34 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-20

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (9H, s), 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,97 (3H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,03 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,49 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-21

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (9H, s), 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,97 (3H, s), 5,15-5,24 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,96 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-22

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,02 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,11 (1H, s ancho), 6,96 (1H, s), 7,50 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-23

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40-1,75 (6H, m), 3,00-3,58 (3H, m), 3,90-4,10 (4H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,27 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,51 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-24

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,36-1,81 (6H, m), 2,92-3,36 (3H, m), 3,93-4,24 (4H, m), 5,14-5,24 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,50 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-25

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,03 (3H, s), 6,09 (1H, s ancho), 7,20 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,55-7,70 (1H, m), 7,75-7,85 (2H, m)

Ejemplo de referencia 17-26

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,44 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,19 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,1Hz)

Ejemplo de referencia 17-27

60 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,06-3,10 (2H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 4,00 (3H, s), 6,05 (1H, s), 7,19-7,30 (6H, m), 7,43 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-28

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,02 (3H, s), 6,08 (1H, s), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,22-7,23 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m)

Ejemplo de referencia 17-29

5

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 2,55 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,46 (1H, s), 7,49 (1H, s), 10,53 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-30

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,35-3,55 (1H, m), 4,00 (3H, s), 6,08 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,42 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-31

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (9H, s), 3,97 (3H, s), 6,10 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,14 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-32

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50-1,85 (4H, m), 1,85-2,05 (4H, m), 3,50-3,70 (1H, m), 4,00 (3H, s), 6,06 (1H, s ancho), 7,22 (1H, s), 7,47 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-33

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,99(10H,m), 3,11-3,23 (1H, m), 3,98 (3H, s), 7,20 (1H, s), 7,41 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-34

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,97-1,99(12H, m), 3,28-3,39 (1H, m), 4,00 (3H, s), 7,21 (1H, s), 7,39 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-35

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-2,08 (4H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 3,45-3,56 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,99-4,09 (2H, m), 6,80 (1H, s), 7,03 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-36

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,06 (3H, s), 6,14 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Ejemplo de referencia 17-37

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,50-2,60 (3H, m), 4,03 (3H, s), 6,07 (1H, s), 6,50-6,60 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,95(1H s)

Ejemplo de referencia 17-38

45 MS (ESI, m/z) :260 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 17-39

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,03 (3H, s), 6,13 (1H, s), 7,10-7,20 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,55-7,65 (1H, m), 7,75-7,85 (1H, m)

Ejemplo de referencia 17-40

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,58 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 6,19 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,09 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-41

60 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,78-1,91 (4H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 6,88 (1H, s), 7,40 (1H, s), 10,53 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 17-42

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 1,46-1,61 (6H, m), 3,08-3,23 (2H, m), 3,58 (2H, s ancho), 3,84 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,41 (1H, s), 10,57 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 17-43

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,54-1,69 (6H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 3,95 (3H, s), 6,32 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,09 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-44

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 3,17-3,27 (2H, m), 3,48-3,72 (6H, m), 3,84 (3H, s), 6,84 (1H, s), 7,43 (1H, s), 10,63 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 17-45

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,23-3,40 (2H, m), 3,45-3,70 (4H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,17 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 6,21 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,11 (1H, s)

Ejemplo de referencia 17-46

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3,97 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,05 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,66 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-1

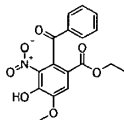
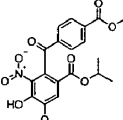
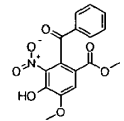
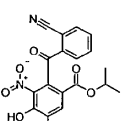
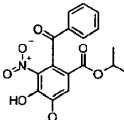
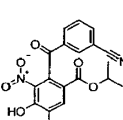
25 **2-Benzoil-4-hidroxi-5-metoxi-3-nitrobenzoato de etilo**

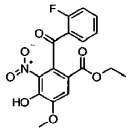
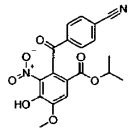
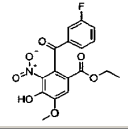
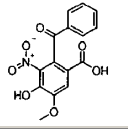
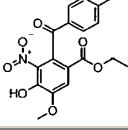
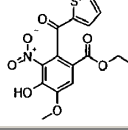
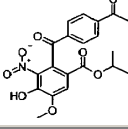
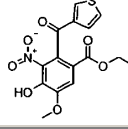
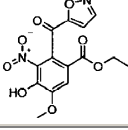
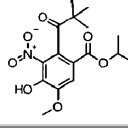
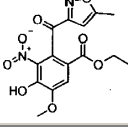
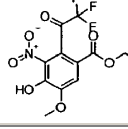
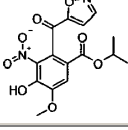
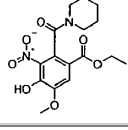
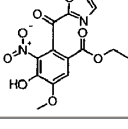
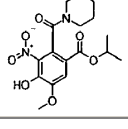
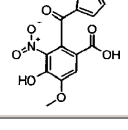
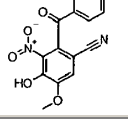
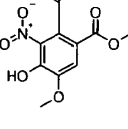
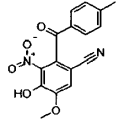
A una mezcla de 2-benzoil-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de etilo (ejemplo de referencia 17-1) (550 mg) y diclorometano (10 mL) se le añadió ácido nítrico humeante (85 μL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron a la mezcla agua y diclorometano. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (806 mg).

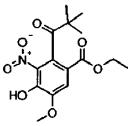
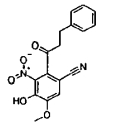
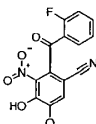
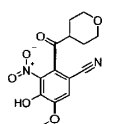
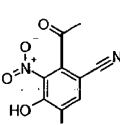
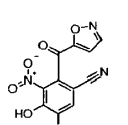
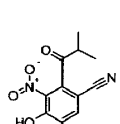
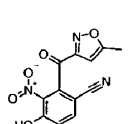
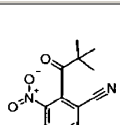
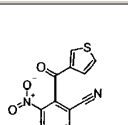
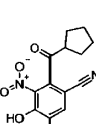
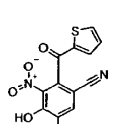
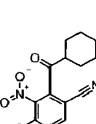
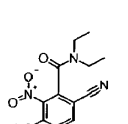
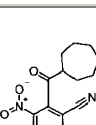
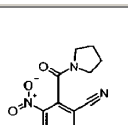
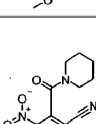
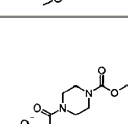
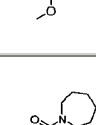
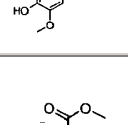
30 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,74-7,82 (2H, m), 10,81 (1H, s)

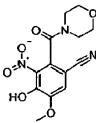
35 Los Ejemplos de Referencia 18-2 a 18-47 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 18-1 utilizando los fenoles correspondientes en lugar de 2-benzoil-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de etilo. Estos se ilustraron en la tabla 8.

Tabla 8

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
18-1		18-8	
18-2		18-9	
18-3		18-10	
18-4		18-11	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
18-5		18-12	
18-6		18-13	
18-7		18-14	
18-15		18-22	
18-16		18-23	
18-17		18-24	
18-18		18-25	
18-19		18-26	
18-20		18-27	
18-21		18-28	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
18-29		18-36	
18-30		18-37	
18-31		18-38	
18-32		18-39	
18-33		18-40	
18-34		18-41	
18-35		18-42	
18-43		18-46	
18-44		18-47	
18-45			

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			

Los datos físicos del ejemplo de referencia 18-2 al ejemplo 18-47 se mostraron más abajo.

5 **Ejemplo de referencia 18-2**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,64 (3H, s), 4,07 (3H, s), 7,42-7,48 (2H, m), 7,53-7,59 (1H, m), 7,75-7,80 (3H, m), 10,85 (1H, s)

10 **Ejemplo de referencia 18-3**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90-1,02 (6H, m), 4,07 (3H, s), 4,94-5,03 (1H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,76-7,84 (3H, m), 10,82-10,84 (1H, m)

15 **Ejemplo de referencia 18-4**

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,99 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,95-4,10 (5H, m), 7,20-7,45 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,65-7,80 (2H, m)

20 **Ejemplo de referencia 18-5**

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,95 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,90-4,10 (5H, m), 7,40-7,70 (5H, m)

Ejemplo de referencia 18-6

25 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,38 (3H, s), 3,94 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,02 (3H, s), 7,25-7,40 (2H, m), 7,50-7,70 (3H, m)

Ejemplo de referencia 18-7

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95-1,06 (6H, m), 2,65 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,94-5,06 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,85-7,92 (2H, m), 8,01-8,05 (2H, m), 10,87-10,89 (1H, m)

Ejemplo de referencia 18-8

35 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,89 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,70-4,90 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,75-7,95 (2H, m), 8,00-8,20 (2H, m)

Ejemplo de referencia 18-9

40 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,75-1,10 (6H, m), 4,02 (3H, s), 4,75-4,90 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,65-7,90 (3H, m), 8,00-8,15 (1H, m)

Ejemplo de referencia 18-10

45 MS (ESI, m/z) : 383 (M-H) -

Ejemplo de referencia 18-11

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,04 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,97-5,06 (1H, m), 7,74-7,77 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,88-7,91 (2H, m), 10,84 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-12

55 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 4,00 (1H, s), 7,44-7,54 (2H, m), 7,57-7,67 (3H, m), 7,70-7,76 (1H, m)

Ejemplo de referencia 18-13

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,90-4,15 (5H, m), 7,10-7,25 (1H,m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,05-8,15 (1H, m)

5 **Ejemplo de referencia 18-14**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,53 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,90-4,10 (5H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,60-7,70 (1H, m), 7,95-8,10 (1H, m), 11,40-12,00 (1H, ancho)

10 **Ejemplo de referencia 18-15**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 2,0Hz)

15 **Ejemplo de referencia 18-16**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,02 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,70-6,80 (1H, m), 7,60 (1H, s), 11,00-12,50 (1H, ancho)

20 **Ejemplo de referencia 18-17**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,06 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,03 (3H, s), 4,85-4,95 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,94 (1H, s ancho)

25 **Ejemplo de referencia 18-18**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,90-4,10 (5H, m), 7,61 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 11,50-12,50 (1H, ancho)

30 **Ejemplo de referencia 18-19**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 4,00 (3H, s), 7,12-7,17 (1H, m), 7,32-7,37 (1H,m), 7,61 (1H, s), 7,99-8,04 (1H, m), 11,65 (1H, s ancho)

35 **Ejemplo de referencia 18-20**

MS (ESI, m/z) : 268(M-H)-

Ejemplo de referencia 18-21

40 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (9H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,0Hz) 3,96 (3H, s), 4,15-4,45 (2H, m), 7,57 (1H, s), 11,50-12,00 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 18-22

45 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (9H, s), 1,32 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,97 (3H, s), 5,02-5,11 (1H, m), 7,53 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 18-23

50 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,32 (3H,t, J = 7,0 Hz), 4,02 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-24

55 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,67 (6H, m), 2,94-3,28 (3H, m), 3,66-3,73 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,58 (1H, s), 11,61 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 18-25

60 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 1,10-1,80(12H,m), 3,03-3,40 (3H, m), 4,01 (3H, s), 4,06-4,13 (1H, m), 5,17-5,26 (1H, m), 7,67 (1H, s), 10,07 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 18-26

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 4,00 (3H, s), 7,50-7,65 (2H, m), 7,70-7,90 (4H, m)

Ejemplo de referencia 18-27

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,44 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,27-7,33 (3H, m), 7,67 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$)

Ejemplo de referencia 18-28

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 2,90-2,94 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 3,98 (3H, s), 7,14-7,31 (5H, m), 7,74 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-29

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 3,99 (3H, s), 7,37-7,42 (2H, m), 7,73-7,82 (3H, m)

15 **Ejemplo de referencia 18-30**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,66 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,25 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-31

20 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,11 (6H, d, $J = 6,8\text{ Hz}$), 3,00-3,15 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,71 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-32

25 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,17 (9H, s), 3,93 (3H, s), 7,66 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-33

30 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,45-1,95 (8H, m), 3,25-3,50 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,70 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-34

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50-2,01(10H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 4,01 (3H, s), 7,27 (1H, s)

35 **Ejemplo de referencia 18-35**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41-1,61 (6H, m), 1,73-1,86 (4H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,71-2,81 (1H, m), 7,27 (1H, s), 10,81 (1H, s)

40 **Ejemplo de referencia 18-36**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,50-1,63 (2H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 3,07-3,18 (1H, m), 3,29-3,38 (2H, m), 3,84-3,92 (2H, m), 3,98 (3H, s), 7,78 (1H, s)

45 **Ejemplo de referencia 18-37**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 3,98 (3H, s), 7,44 (1H, d, $J = 2,0\text{ Hz}$), 7,70 (1H, s), 8,93 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$)

Ejemplo de referencia 18-38

50 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 2,45-2,55 (3H, m), 4,00 (3H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 7,78 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18-39

55 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 3,98 (3H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,65-7,80 (2H, m), 8,30-8,40 (1H, m)

Ejemplo de referencia 18-40

60 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 4,00 (3H, s), 7,20-7,35 (1H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,20-8,30 (1H, m)

Ejemplo de referencia 18-41

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,08-1,13 (6H, m), 3,19-3,25 (2H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 3,95 (3H, s), 7,71 (1H, s), 12,14 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 18-42

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,80-1,94 (4H, m), 3,20-3,46 (4H, m), 3,96 (3H, s), 7,72 (1H, s), 12,14 (1H, s ancho)

5 **Ejemplo de referencia 18-43**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,53-1,64 (6H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,95 (3H, s), 7,70 (1H, s)

10 **Ejemplo de referencia 18-44**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,50-1,73 (8H, m), 3,24-3,58 (4H, m), 3,95 (3H, s), 7,71 (1H, s)

15 **Ejemplo de referencia 18-45**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 3,26-3,68 (8H, m), 3,95 (3H, s), 7,73 (1H, s)

20 **Ejemplo de referencia 18-46**

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,29-3,68 (8H, m), 3,95 (3H, s), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,73 (1H, s)

25 **Ejemplo de referencia 18-47**

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 4,01 (3H, s), 4,04 (3H, s), 7,25 (1H, s), 9,56 (1H, s ancho)

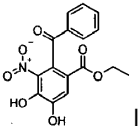
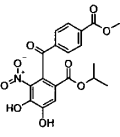
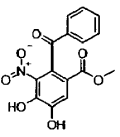
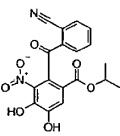
Ejemplo 1-1**2-Benzoil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzoato de etilo (compuesto 1-1)**

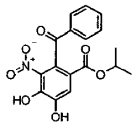
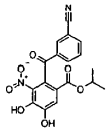
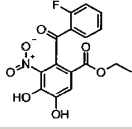
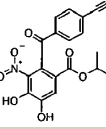
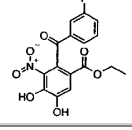
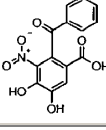
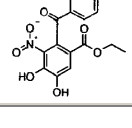
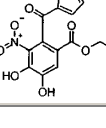
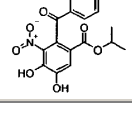
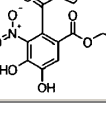
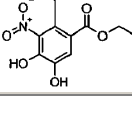
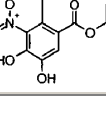
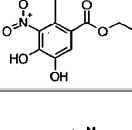
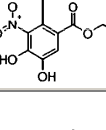
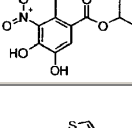
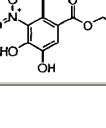
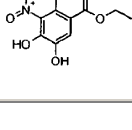
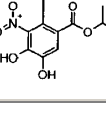
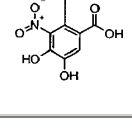
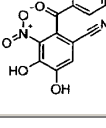
30 A una mezcla de 2-benzoil-4-hidroxi-5-metoxi-3-nitrobenzoato de etilo (ejemplo de referencia 18-1) (806 mg) y acetato de etilo (10 mL) se le añadieron cloruro de aluminio (610 mg) y piridina (0,889 mL). La mezcla se agitó a 77°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla ácido clorhídrico de 2 moles/L. La capa orgánica separada se lavó con salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con hexano: éter dietílico = 4:1 para producir el compuesto del título (430 mg).

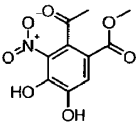
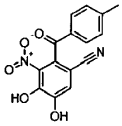
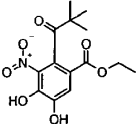
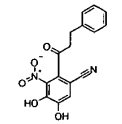
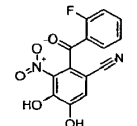
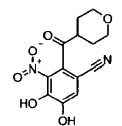
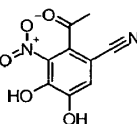
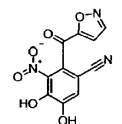
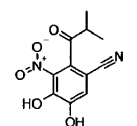
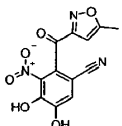
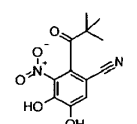
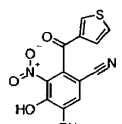
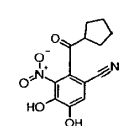
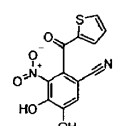
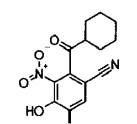
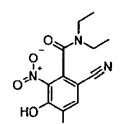
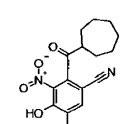
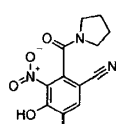
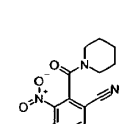
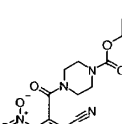
35 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,45-7,52 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,59-7,68 (2H, m)

40 Los compuestos 1-2 a 1-47 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1-1 utilizando el 3-nitrobenzoato-1-metoxi-2-ol correspondiente en lugar de 2-benzoil-4-hidroxi-5-metoxi-3-nitrobenzoato de etilo. Estos se ilustraron en la tabla 9.

Tabla 9

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-1		1-8	
1-2		1-9	
1-3		1-10	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
			
1-4		1-11	
1-5		1-12	
1-6		1-13	
1-7		1-14	
1-15		1-22	
1-16		1-23	
1-17		1-24	
1-18		1-25	
1-19		1-26	
1-20		1-27	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
			
1-21		1-28	
1-29		1-36	
1-30		1-37	
1-31		1-38	
1-32		1-39	
1-33		1-40	
1-34		1-41	
1-35		1-42	
1-43		1-46	
1-44		1-47	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-45			

Los datos físicos de los compuestos 1-2 a 1-47 se mostraron más abajo.

5 Compuesto 1-2

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 3,45 (3H, s), 7,45-7,51 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,59-7,66 (3H, m)

Compuesto 1-3

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,88 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,71-4,80 (1H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,61-7,70 (3H, m)

Compuesto 1-4

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,20-7,40 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,60-7,80 (2H, m), 10,50-12,00 (2H, ancho)

Compuesto 1-5

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,96 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,40-7,65 (5H, m), 10,50-12,00 (2H, ancho)

Compuesto 1-6

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,37 (3H, s), 3,92 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,25-7,40 (2H, m), 7,30-7,65 (3H, m), 10,50-12,00 (2H, ancho)

Compuesto 1-7

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,92 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,62 (3H, s), 4,72-4,84 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Compuesto 1-8

35 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,90 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,88 (3H, s), 4,50-4,90 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,75-7,95 (2H, m), 8,00-8,20 (2H, m), 10,50-12,00 (2H, ancho)

Compuesto 1-9

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,70-1,10 (6H, m), 4,70-4,90 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,60-7,90 (3H, m), 7,95-8,15 (1H, m), 10,50-12,50 (2H, ancho)

Compuesto 1-10

45 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,75-4,83 (1H, m), 7,70-7,77 (1H, m), 8,00-8,17 (4H, m)

Compuesto 1-11

50 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (6H, d, J = 6,2 Hz), 4,73-4,83 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 11,38 (2H, ancho)

ES 2 402 562 T3

Compuesto 1-12

RMN H^1 (DMSO- d_6) ppm: 7,44-7,51 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,57-7,65 (3H, m)

5

Compuesto 1-13

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,98 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,10-7,25 (1H, m), 7,30-7,45 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,00-8,10 (1H, m), 10,50-12,00 (2H, ancho)

10

Compuesto 1-14

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,95 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,30-7,45 (1H, m), 7,55-7,70 (1H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 10,50-12,00 (2H, ancho)

15

Compuesto 1-15

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,58 (1H, s), 8,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,50-12,50 (2H, ancho)

20

Compuesto 1-16

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,40-2,60 (3H, m), 4,05 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,65-6,75 (1H, m), 7,52 (1H, s), 10,50-12,00 (2H, ancho)

25

Compuesto 1-17

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,06 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,82-4,92 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,46 (1H, s ancho)

30

Compuesto 1-18

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,97 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 3,0 Hz), 10,50-12,00 (2H, ancho)

35

Compuesto 1-19

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,15-7,22 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,70 (1H, s), 8,06-8,12 (1H, m)

40

Compuesto 1-20

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 2,41 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,52 (1H, s), 11,16 (1H, br. s.)

45

Compuesto 1-21

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,08 (9H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,10-4,40 (2H, m), 7,53 (1H, s), 10,60-12,00 (2H, ancho)

50

Compuesto 1-22

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,08 (9H, s), 1,29 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,99-5,08 (1H, m), 7,50 (1H, s), 11,16 (2H, s ancho)

55

Compuesto 1-23

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,54 (1H, s)

60

Compuesto 1-24

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34-1,65 (6H, m), 2,93-3,25 (3H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 4,22 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,52 (1H, s), 11,07 (2H, s ancho)

Compuesto 1-25

ES 2 402 562 T3

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,21-1,27 (6H, m), 1,32-1,68 (6H, m), 2,90-3,17 (3H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,98-5,08 (1H, m), 7,51 (1H, s), 11,04 (2H, s ancho)

Compuesto 1-26

5

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,33 (1H, s), 7,50-7,65 (2H, m), 7,65-7,85 (3H, m)

Compuesto 1-27

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 2,41 (3H, s), 7,29-7,42 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,3Hz)

Compuesto 1-28

15 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 2,89-2,92 (2H, m), 3,16-3,20 (2H, m), 7,13-7,30 (6H, m)

Compuesto 1-29

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,29 (1H, s), 7,36-7,40 (2H, m), 7,70-7,80 (2H, m)

20 Compuesto 1-30

RMN H^1 (DMSO- d_6) ppm: 2,55 (3H, s), 7,27 (1H, s)

Compuesto 1-31

25

RMN H^1 (DMSO- d_6) ppm: 1,09 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,95-3,15 (1H, m), 7,27 (1H, s)

Compuesto 1-32

30 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,16 (9H, s), 7,28 (1H, s)

Compuesto 1-33

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,45-1,95 (8H, m), 3,25-3,45 (1H, m), 7,28 (1H, s)

35

Compuesto 1-34

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,09-1,86 (10H, m), 2,74-2,86 (1H, m), 7,30 (1H, s)

40 Compuesto 1-35

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,48-1,77 (5H, m), 3,02-3,14 (2H, m), 3,28-3,37 (2H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 7,26 (1H, s)

Compuesto 1-36

45

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,34-1,71 (6H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 2,94-3,06 (1H, m), 7,29 (1H, s)

Compuesto 1-37

50 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,30 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0Hz)

Compuesto 1-38

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 2,40-2,60 (3H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 7,31 (1H, s)

55

Compuesto 1-39

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,31 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,65-7,80 (1H, m), 8,30-8,40 (1H, m)

60 Compuesto 1-40

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,20-7,35 (2H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 8,15-8,30 (1H, m)

Compuesto 1-41

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,07-1,12 (6H, m), 3,18-3,50 (4H, m), 7,28 (1H, s), 11,41 (1H, s ancho)

Compuesto 1-42

5

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,81-1,93 (4H, m), 3,21-3,46 (4H, m), 7,28 (1H, s), 11,37 (1H, s ancho)

Compuesto 1-43

10 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,46-1,64 (6H, m), 7,27 (1H, s)

Compuesto 1-44

15 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,52-1,70 (8H, m), 3,24-3,57 (4H, m), 7,28 (1H, s), 11,36 (1H, s ancho)

Compuesto 1-45

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 3,25-3,67 (8H, m), 7,28 (1H, s)

20 Compuesto 1-46

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,28-3,67 (8H, m), 4,07 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,27 (1H, s)

Compuesto 1-47

25

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 3,82 (3H, s), 7,28 (1H, s)

Ejemplo 2-1

30 **5-Etoxicarboniloxi-2-(2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-3-nitrobenzonitrilo (compuesto 2-1)**

Una mezcla de 2-(2-fluorobenzoil)-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzonitrilo (compuesto 1-29) (70 mg), clorocarbonato de etilo (30 mg) y N,N-dimetilformamida (1 mL) se agitó a 50° C durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 50%-100%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (60 mg). La fórmula estructural se ilustró en la tabla 10.

35

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,06-7,16 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,62-7,71 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,13-8,21 (1H, m), 11,18 (1H, ancho)

40

Los compuestos 2-2 a 2-4 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo 2-1 utilizando el nitrocatecol correspondiente en lugar de 2-(2-fluorobenzoil)-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzonitrilo. Estos se ilustraron en la tabla 10.

45 Los datos físicos de los compuestos 2-2 a 2-4 se mostraron más abajo.

Compuesto 2-2

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 1,39-1,45 (3H, m), 1,50-1,83 (6H, m), 3,16-3,36 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 4,33-4,44 (2H, m), 7,63-7,75 (1H, m)

Compuesto 2-3

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,20-4,28 (2H, m), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,22 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 1,9Hz)

Compuesto 2-4

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 1,42 (9H, s), 7,10 (1H, ddd, J = 11,3, 8,5, 1,0 Hz), 7,36-7,41 (1H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 8,17 (1H, dt, J = 7,7, 1,8 Hz), 11,13 (1H, ancho)

Compuesto 3-1

4,5-Bis(etoxicarboniloxi)-2-(2-fluorobenzoil)-3-nitrobenzonitrilo (compuesto 3-1)

A una mezcla de 2-(2-fluorobenzoil)-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzonitrilo (compuesto 1-29) (70 mg) y tetrahidrofurano (2,0 mL) se le añadieron clorocarbonato de etilo (70 µl) y trietilamina (110 µl) enfriando en un baño de hielo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con ácido clorhídrico de 1 mol/L y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-30%/hexano, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (103 mg). La fórmula estructural se ilustró en la tabla 10.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,15 (1H, ddd, J = 11,0, 8,4, 0,9 Hz), 7,35-7,39 (1H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,04 (1H, dt, J = 7,6, 1,6Hz)

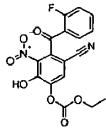
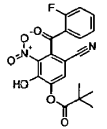
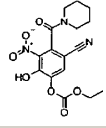
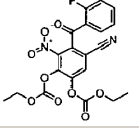
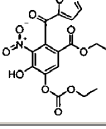
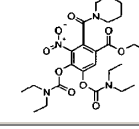
Compuesto 3-2

4,5-Bis(dietilcarbamoiloxi)-3-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)benzoato de etilo (compuesto 3-2)

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el ejemplo 3-1 utilizando cloruro de dietilcarbamoilo en lugar de clorocarbonato de etilo. La fórmula estructural se ilustró en la tabla 10.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm : 1,16-1,25 (12H,m), 1,36 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,45-1,79 (6H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,20-3,50 (10H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 8,09 (1H, s)

Tabla 10

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
2-1		2-4	
2-2		3-1	
2-3		3-2	

Ejemplo de ensayo 1

Potencia Inhibidora de COMT Humana

1) Preparación de COMT humana recombinante

(1) Preparación de catecol-O-metiltransferasa humana recombinante

De acuerdo con la secuencia de ADN de NCBI (National Center for Biotechnology Information) número de acceso (BC011935), se diseñaron dos cebadores oligonucleotídicos para amplificar la secuencia de ADN diana que codificaba la catecol-O-metiltransferasa humana completa (referida más adelante como "COMT") como se muestra en el SEQ ID NO: 1. Las secuencias del cebador 5' y el cebador 3' se indicaron en los SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente. Para facilitar la inserción del producto de PCR correspondiente en el vector deseado, estos cebadores incluyen sitios para las enzimas de restricción BamH I y EcoR I en el lado 5' y el lado 3', respectivamente. Cada uno del cebador 5' indicado en el SEQ ID NO: 3 y el cebador 3' indicado en el SEQ ID NO: 4 se diluyó con tampón TE para preparar soluciones de 15 pmol/µL. Se preparó una mezcla para la reacción PCR con H₂O (para PCR, 34,8 µL), MgSO₄ de 25 mmoles/L (2,0 µL), dNTP de 2 mmoles/L (5,0 µL) y tampón concentrado 1:10 para la KOD plus DNA Polymerase (5,0 µL, TOYOBO). Después de la adición de cada par de cebadores (1 µL, 15 pmoles) seguido de ADNc de hígado humano (5,0 µL, Clontech), se añadieron a la mezcla de reacción anterior 1,0 µL de KOD plus (TOYOBO). Después de eso, la reacción de PCR se ejecutó como se menciona más adelante; después del procedimiento a 94°C durante 2 minutos, las reacciones de PCR se llevaron a cabo durante 40 ciclos,

consistiendo cada uno en 94°C durante 15 segundos, 59°C durante 30 segundos, y 68°C durante 1 minutos y después se terminaron a 68°C durante 5 minutos y a 4°C durante 10 minutos.

El producto de PCR se purificó utilizando un QIAquick PCR Purificación Kit (QIAGEN) y el inserto de ADN deseado se hizo eluir utilizando tampón EB (30 µL) incluido en el kit correspondiente.

5

(2) Digestión doble del inserto de ADN de COMT humana recombinante y del vector pGEX-2T

El inserto de ADN de COMT humana recombinante obtenido (1,5 µg) se mezcló con tampón para EcoR I concentrado 10 veces (3,0 µL, New England Biolab), H₂O (11,1 µL), BamH I (1,5 µL, 15 U, 10 U/µL) y EcoR I (1,0 µL, 15 U, 10 U/µL) y a continuación se incubó a 37°C durante 1,5 horas. Después de eso se añadió a la mezcla tampón de carga concentrado 10 veces. Después de la purificación en una electroforesis, se retiró una pieza de la región del gel que incluía el fragmento digerido objetivo y se purificó con MinElute Gel Extracción Kit (QIAGEN). También se realizó la digestión doble y la purificación del ADN del vector pGEX-2T (1,5 µg, Amersham) de una manera similar a la descrita anteriormente.

10

15

(3) Ligación y transformación de E. coli JM109

El ADN digerido doblemente del vector pGEX-2T (2,0 µL, 50 ng) y el ADN del inserto (1,24 µL, 33,4 ng) se añadieron a un tampón de ligación concentrado dos veces (3,24 µL, Promega) y se mezclaron. La mezcla se incubó a 25°C durante 1 hora después de la adición de ligasa T4 (1,0 µL, 3 U/µL, Promega). Esta solución de la mezcla tratada con ligasa (5 µL) se transfirió a E. coli JM109 (100 µL) se descongeló a 0°C, y se mezcló suavemente y se incubó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a choque térmico a 42°C durante 40 segundos, sin sacudimiento excesivo, seguido de refrigeración a 0°C durante 10 minutos. Después de cada etapa de choque, se añadió medio SOC (450 µL) y la mezcla se sacudió a 37°C durante 1 hora. Cada alícuota (50 µL y 200 µL) de la mezcla se sembró con posterioridad sobre placas LB (de un diámetro de 9 cm, ampicilina 100 µg/mL) y se cultivó estáticamente a 37°C durante 16 horas. Como resultado, se observaron colonias sobre las placas.

20

25

(4) Selección de colonias JM109 transformadas con el plásmido COMT humano recombinante de fusión con GST

30

Se seleccionaron algunas colonias a partir de las placas cultivadas estáticamente anteriormente mencionadas y cada colonia se inoculó en 2 mL de medio líquido LB-ampicilina (100 µg/ mL) utilizando selecciones estériles. Después del cultivo de sacudimiento a 37°C durante 16 horas, se retiraron alícuotas (200 µL) de cada cultivo a microtubos de 1,5 mL y los plásmidos se extrajeron mediante una extracción con fenol. Los plásmidos obtenidos se volvieron a solubilizar en tampón TE y se separaron mediante electroforesis. Las colonias positivas primarias se identificaron de acuerdo con las movilidades electroforéticas de sus plásmidos extraídos similares a las de vector pGEX-2T sin el ADN del inserto y se volvieron a confirmar mediante digestión doble utilizando enzimas de restricción como sigue.

35

Las soluciones de ADN (7 µL) preparadas a partir de las colonias positivas primarias indicadas anteriormente se mezclaron con tampón para EcoR I concentrado 10 veces (0,9 µL, New England Biolab), a continuación se añadieron a la mezcla BamH I (0,5 µL, 10 U/µL) y EcoR I (0,5 µL, 15 U/µL). La solución se analizó mediante electroforesis después de calentar (37°C, 1 hora). Las colonias positivas secundarias se identificaron como aquellas con una banda de alrededor de 670 pb.

40

45

(5) Extracción y purificación del plásmido COMT humano recombinante de fusión con GST de E. coli JM109

Una alícuota (100 µL) del cultivo de E. coli JM109 transformada con el plásmido COMT humano recombinante de fusión con GST, que se determinó como una colonia positiva secundaria en el apartado (4), se almacenó como una provisión de partida en glicerol, mientras que el resto se centrifugó a 12.000 rpm durante 10 minutos para obtener un sedimento de E.coli. El ADN plasmídico se purificó a partir del sedimento de E.coli mediante QIAGEN Plasmid mini kit (QIAGEN) y su concentración se determinó mediante DO 260 nm (247 ng/µL). El análisis de secuencia de ADN de acuerdo con un método convencional confirmó que la secuencia de ADN indicada en el SEQ ID NO: 2 se insertó apropiadamente en el sitio deseado.

50

55

(6) Transformación de E. Coli BL21 (DE3) CODON PLUS RP competente con el ADN del plásmido COMT humano recombinante de fusión con GST

Para la transformación y el cultivo en placa de la misma manera que en el apartado (3), se añadió 1 µL de ADN del plásmido COMT humano recombinante de fusión con GST purificado (1 ng/µL) con la secuencia válida indicada en el apartado (5) a 50 µL de suspensión celular de E. Coli BL21 (DE3) CODON PLUS RP competente descongelada a 0°C.

60

(7) Expresión de COMT humana recombinante de fusión con GST

Se recogió una colonia de la placa con E. Coli BL21 (DE3) CODON PLUS RP transformada y se cultivó con sacudimiento a 37°C durante 15 horas en 5 mL de medio líquido LB-ampicilina (100 µg/ mL). Una alícuota (50 µL) del medio de cultivo se almacenó a -80°C en forma de un provisión de partida en glicerol. Una porción de la provisión de partida en glicerol se utilizó para inocularla en 150 mL de medio LB-ampicilina (100 µg/mL) y se cultivó con sacudimiento a 37°C durante 16 horas. El cultivo se diluyó en 7 matraces de cultivo con medio LB-ampicilina (100 µg/ mL) (500 mL cada uno), y a continuación se hizo crecer cada cultivo a 20°C durante 4,5 horas con sacudimiento a una densidad celular de DO 600 nm = 0,44, momento en el cual se añadieron a cada cultivo 50 µL de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (1 mol/L). Después de eso, cada cultivo se incubó en las mismas condiciones durante 18 horas adicionales. El sedimento de E.coli se cosechó mediante centrifugación durante 20 minutos a 9.000 rpm, se dividió en cuatro porciones iguales (4 g) y se almacenó a -80°C hasta su uso.

(8) Procesamiento con trombina de COMT humana recombinante de fusión con GST

El sedimento de E.coli obtenido en (7) se suspendió en BugBuster Reagent (Novagen, 40 mL) que contenía Bensonase (Novagen, 30 µL) y rLysozyme (Novagen, 1 µL) y la E. coli se trató con una rotación suave a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto lisado celular obtenido se separó mediante centrifugación a 12.000 rpm durante 20 minutos a 4°C y se recuperó el sobrenadante. Este sobrenadante se incubó a 4°C durante 1 hora en una plataforma rotativa con 20 mL de una suspensión al 50% de Glutathione Sepharose 4B (volumen de lecho de resina de 10 mL), que se había equilibrado previamente con D-PBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco). La resina resultante se separó sobre un filtro del producto filtrado y se lavó cinco veces con 30 mL de D-PBS, seguido de tres etapas de lavado adicionales con 30 mL de tampón de procesamiento de trombina (150 mmoles/L NaCl, 50 mmoles/L Tris-HCl pH 8,0, glicerol al 10%, CaCl₂ de 2,5 mmoles/L, y n-octil-β-D-glucopiranosido al 0,5%). Después del último lavado, la resina se suspendió de nuevo con tampón de procesamiento de trombina a un volumen final de 30 mL. Se añadieron 30 unidades de trombina proteasa (Amersham Biosciences) a la suspensión de resina, y se permitió que prosiguiera el procesamiento de trombina con una rotación suave durante 15 horas a 4°C. La suspensión de resina se filtró y la solución de COMT humana recombinante obtenida en forma de un producto filtrado se almacenó a -80°C hasta que se sometió a ensayo.

2) Medición de la potencia inhibidora de COMT humana

La medición de la potencia inhibidora de COMT humana se realizó de acuerdo con el método de G. Zürcher et al (J. Neurochem., 1982, vol. 38, p. 191 - 195) con una modificación mínima. Se preincubaron alícuotas (0,25 µL) de COMT humana recombinante preparadas en el apartado 1) (aproximadamente 1 mg/mL) con un compuesto de ensayo durante 5 minutos a 37°C en la mezcla de reacción, compuesta de 40 µL tampón de fosfato de potasio (500 mmoles/L, pH 7,6), 10 µL cloruro de magnesio (100 mmoles/L), 10 µL de ditiotreitol (62,5 mmoles/L) y 0,5 µL de adenosina desaminasa (2550 unidades/ mL). Las muestras de control se prepararon de la misma manera, pero los compuestos de ensayo se reemplazaron por un volumen igual (5 µL) de dimetilsulfóxido. Después de la adición de 20 µL de [³H]-S-adenosil-L-metionina (12,5 mmoles/L, 1,2 Ci/mol; Amersham Biosciences), la reacción comenzó mediante la adición de 25 µL de sustrato de catecol (7 mmoles/L). La mezcla de reacción, a un volumen final de 0,25 mL, se incubó a 37°C durante 30 minutos. La reacción se detuvo a continuación mediante la adición de 0,25 mL de 1 mol/L de ácido clorhídrico enfriado con hielo que contenía 0,1 g/L guayacol. Después de la adición de 2,5 mL líquido de centelleo OPTI-FLUOR (marca registrada) 0 (Packard), y después de 1 minuto de sacudimiento vigoroso, se contó directamente la radiactividad presente en la fase orgánica en un contador de centelleo líquido (Packard; TRICARB 1900CA). Los blancos se incubaron sin sustrato de catecol (el sustrato se añadió después de la terminación de la reacción). El valor de CI₅₀ indica la concentración molar requerida para inhibir 50% de la actividad enzimática. Como ejemplos comparativos se sometieron a ensayo de un modo similar, tolcapona; entacapona; (3,4-dihidroxi-2-nitrofenil)fenilmetanona (ejemplo comparativo 1), (6-benzoil-3,4-dihidroxi-2-nitrofenil)fenilmetanona (ejemplo comparativo 2) y éster etílico de éster 4,5-dibenzoil-2-etoxicarbonilo-3-nitrofenílico de ácido carbónico (ejemplo comparativo 3), que se describen en la literatura de patente 3. Estos resultados se mostraron en la Tabla 11.

Tabla 11

Núm. de Compuesto	CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm. de Compuesto	CI ₅₀ (nmoles/L)
1-1	7,8	1-27	9,7
1-2	8,9	1-29	6,8
1-7	4,0	1-34	8,1
1-8	8,3	1-37	8,6
1-9	7,0	1-38	8,6
1-13	8,4	Tolcapone	9,0

Núm. de Compuesto	Cl ₅₀ (nmoles/L)	Núm. de Compuesto	Cl ₅₀ (nmoles/L)
1-15	7,1	Entacapone	11,1
1-18	4,7	Ejemplo comparativo 1	40,4
1-20	9,5	Ejemplo comparativo 2	54,0
1-23	8,1	Ejemplo comparativo 3	1180

Ejemplo de ensayo 2

Inhibición de la actividad COMT en cerebro e hígado de rata por inhibidores de COMT 1) Administración y toma de muestras

Se mantuvieron en ayunas durante 16 horas ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad con un peso de 200 g a 250 g (Charles River Laboratories Japan Inc.). Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido/polietilenglicol 400/solución acuosa de arginina de 0,1 moles/L = 0,5/20/79,5 (2 mg/ mL) inmediatamente antes de la administración oral. Una hora y 5 horas después de la administración del compuesto de ensayo (10 mg/kg), los animales se sacrificaron mediante decapitación y el cerebro y el hígado se aislaron para la medición de la actividad COMT. Se cosecharon muestras de tejido de control de animales no tratados. Todos los tejidos se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido. Los tejidos congelados se homogeneizaron en 4 veces su volumen (p/v) de tampón de homogenización enfriado con hielo (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco con un suplemento de ditiotreitól de 0,5 mmoles/L). Los productos homogeneizados se centrifugaron (4°C) durante 10 minutos a 900 × g (Kubota Co., Ltd., Centrifuga refrigerada de gran capacidad 8800). La fracción del sobrenadante que contenía tanto S-COMT (COMT soluble) como MB-COMT (COMT unida a membrana), es decir la fracción total de COMT, se almacenó -80°C hasta su medición. Las concentraciones de proteína de las muestras respectivas se determinaron utilizando un análisis de proteína BCA (Pierce).

2) Medición de la actividad COMT

El análisis de COMT se realizó de acuerdo con el método de G. Zürcher et al (J. Neurochem., 1982, vol. 38, págs. 191 - 195) con una modificación mínima. Se preincubaron alícuotas (aproximadamente 50 mL y 3,5 mL para cerebro e hígado, respectivamente) de preparaciones de producto homogeneizado (las concentraciones de proteína de las preparaciones fueron aproximadamente 15 mg/mL y 35 mg/mL, respectivamente) durante 5 minutos a 37°C en la mezcla de reacción, compuesta de 40 mL de tampón de fosfato de potasio (500 mmoles/L, pH 7, 6), 10 mL de cloruro de magnesio (100 mmoles/L), 10 mL de ditiotreitól (62,5 mmoles/L) y 0,5 mL adenosina desaminasa (2550 unidades/mL). Después de la adición de 20 mL de [³H]-S-adenosil-L-metionina (12,5 mmoles/L, 44,4 GBq/mol; Amersham Biosciences), la reacción comenzó mediante la adición de 25 mL de sustrato de catecol (7 mmoles/L). La mezcla de reacción, volumen final de 0,25 mL, se incubó a 37°C durante 90 minutos (cerebro) o 30 minutos (hígado). La reacción se detuvo a continuación mediante la adición de 0,25 mL de ácido clorhídrico de 1 mol/L enfriado con hielo que contenía guayaacol de 0,1 g/L. Después de la adición de 2,5 mL de líquido de centelleo OPTI-FLUOR (marca registrada) 0 (Packard), y después de 1 minuto de sacudimiento vigoroso, se contó directamente la radiactividad presente en la fase orgánica en un contador de centelleo líquido (Packard; TRICARB 1900CA). Las muestras de control se incubaron sin sustrato de catecol (el sustrato se añadió después de la terminación de la reacción). La actividad COMT en % se mostró en forma de un porcentaje de la muestra de Control (100%). Como ejemplos comparativos, se sometieron a ensayo tolcapona y entacapona de una manera similar. Estos resultados se mostraron en la Tabla 12.

Tabla 12

Núm. de Compuesto	Cerebro (actividad COMT %)		Hígado (actividad COMT %)	
	1 hora	5 horas	1 hora	5 horas
1-1	8,9	56,2	0,6	9,0
1-13	14,8	61,0	6,6	15,3
1-34	62,2	78,7	0,0	1,0
tolcapona	9,9	57,9	2,5	30,0
entacapona	85,3	107,6	15,63	78,4

Estos resultados demostraron que los compuestos de la presente invención mostraban una acción inhibitoria más persistente y potente sobre COMT en el hígado que la tolcapona y la entacapona.

Ejemplo de ensayo3**Toxicidades en hepatocito de rata**

5 Después de calentar a 37°C hepatocitos de rata crioconservados, 3×10^6 células/vial, almacenados a -150°C, los hepatocitos se añadieron a un medio de descongelación con glucosa (10 mL) y se agitó. La suspensión se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto. Después de eliminar el sobrenadante, el sedimento celular se suspendió en medio E de Williams (15 mL). Se preparó una solución de fármaco en dimetilsulfóxido a 45, 15, 4,5, 1,5, 0,45 mmoles/L, a
 10 continuación cada una de las soluciones de fármaco y el dimetilsulfóxido como control se dispensaron a 2,0 µL a cada tubo de ensayo. La suspensión celular anterior (300 µL) se dispensó al tubo y se volvió a suspender. Cada 100 µL de cada suspensión se dispensó a una placa de 96 pocillos, y la placa se incubó durante 4 horas a 37°C en incubadoras de CO₂. De acuerdo con el análisis de Viabilidad celular proporcionado por Promega Corporación, se midió la actividad del ATP. El valor de CE50 indica la concentración que muestra 50% del número de células viables
 15 de control. Estos resultados se mostraron en la Tabla 13.

Tabla 13

Núm. de Compuesto	CE ₅₀ (µmoles/L)	Núm. de Compuesto	CE ₅₀ (µmoles/L)
1-1	262	1-34	>300
1-2	>300	1-38	>300
1-13	>300	1-43	>300
1-20	>300	Tolcapona	34,3
1-27	>300	Entacapona	111

20 Estos resultados sugieren que los compuestos de la presente invención mostraban toxicidades extremadamente pequeñas para los hepatocitos en comparación con la tolcapona o la entacapona.

Ejemplo de ensayo 4**25 Potenciación de la eficacia de la L-dopa en ratas hemi-Parkinsonianas con lesión unilateral por 6-hidroxidopamina****(1) Fármacos**

30 Se utilizaron los siguientes compuestos:
 hidrocloreuro de 6-hidroxidopamina (6-OHDA, Sigma); hidrocloreuro de desipramina (desipramina, Sigma); ácido L-ascórbico (Sigma);
 pentobarbital sódico (Nembutal iny., Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd); hidrocloreuro de hemihidrato de apomorfina (apomorfina, Sigma); 3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa, Sigma); monohidrato de carbidopa (carbidopa,
 35 Kemprotec Ltd.); metilcelulosa al 0,5% (Wako Pure Chemicals).
 La 6-OHDA se disolvió a 2 mg/ml en una solución salina que contenía ácido L-ascórbico al 0,2%. La desipramina se disolvió a 10 mg/mL en agua destilada en un baño de agua caliente. La apomorfina se disolvió a 0,1 mg/mL en solución salina. La L-dopa/carbidopa se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5%. Los compuestos de ensayo se disolvieron en una solución que contenía dimetilsulfóxido al 0,5%, polietilenglicol al 20% y 79,5% de una
 40 solución acuosa de 0,1 moles/L de arginina.

(2) Preparación del modelo de lesión por 6-OHDA

45 La preparación del modelo de lesión por 6-OHDA se realizó de acuerdo con el método de la literatura no de patente 6 con una modificación mínima. Ratas Sprague-Dawley macho (6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan Inc.) se anestesiaron mediante la administración de pentobarbital sódico intraperitoneal (45 mg/kg) y se colocaron en una estructura estereotáxica (Narishige, Tokyo, Japan). Con el fin de evitar la lesión inducida por 6-OHDA de las neuronas noradrenérgicas, se administraron intraperitoneales de desipramina (25 mg/kg) 30 minutos antes de la inyección de 6-OHDA. Después de la identificación del bregma a través de incisión calvaria media, el
 50 cráneo se taladró utilizando un taladro dental en el sitio de la inyección de 6-OHDA. La lesión se realizó inyectando 6-OHDA (8 µg en 4 µL a una velocidad de 1 µL/minuto) unilateralmente en el haz prosencefálico medial izquierdo (coordenadas de lesión; A/P -2,5 mm, L/M -1,8 mm, y V/D -8,0 mm, desde el punto del bregma y la superficie del cráneo) utilizando una cánula de inyección (calibre de aguja 30) conectada a una micro jeringa (Hamilton). La cánula se retiró cuidadosamente de animal después de mantenerla colocada sobre el sitio de lesión durante 5 minutos. Se

rellenó el orificio del cráneo con cemento dental, se desinfectó, y se suturó quirúrgicamente la incisión del escabelo. Los animales recuperados de la anestesia se alojaron como de costumbre hasta el día del experimento.

(3) Evaluación del comportamiento de giro

5 Tres semanas después de la lesión, las ratas se sometieron a ensayo sobre la base de su rotación contra lateral (la rotación sencilla se definió como un giro de 360°) en respuesta a 0,1 mg/kg de apomorfina administrada subcutáneamente. Para la observación del comportamiento, las ratas se colocaron en cilindros de plástico de un radio de 20 cm y se grabó en video el comportamiento de giro y se cuantificó mediante un sistema de recuento automático de la rotación de la rata R-RACS (Kissei Wellcom Co. , Ltd.). Los animales que giraban más de 100 recuentos de rotación durante 1 hora se aceptaron para experimentos posteriores. El día del experimento, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche, y se administraron oralmente todos los compuestos de ensayo a dosis de 10 mg/kg con administración oral concomitante de 5 mg/kg de L-dopa y 30 mg/kg de carbidopa. Después de la administración del fármaco, se midió el número de rotaciones contralaterales. El comienzo y la aminoración de la acción fueron cada uno el tiempo que la rata rotaba más de 10 recuentos por período de 10 minutos y rotaba menos de 10 recuentos por período de 10 minutos durante más de 60 minutos, respectivamente. La duración de la acción y los recuentos totales se emplearon para expresar la potencia del fármaco. La duración de la acción se definió como la resta del tiempo inmediatamente anterior al tiempo de recuentos de menos de 10 rotaciones durante más de 60 minutos de aquellos recuentos de más de 10 rotaciones en un período de 10 minutos. Los recuentos totales se definieron como la suma de los recuentos de rotación en un período de 10 minutos durante la acción del fármaco. Los recuentos totales y la duración de la respuesta se enumeraron en la Tabla 14. De un modo similar, el resultado del grupo de control que fue tratado únicamente con L-dopa y carbidopa se mostró en la misma tabla.

25

Tabla 14

Núm. de Compuesto	Duración (minutos)	Recuentos totales
Control	184,3	981,0
1-1	522,5	3188,3
1-2	452,9	3569,0
1-13	461,4	3395,7
Entacapona	271,4	1606,6
Tolcapona	430,0	2578,7

30

A partir de estos resultados, en comparación con los animales de control que se trataron solo con L-dopa/carbidopa, se observó una potenciación notable de los efectos del fármaco en animales a los que se habían administrado compuestos de la presente invención combinados con L-dopa/carbidopa.

Aplicabilidad Industrial

35

Los compuestos de la presente invención exhiben potentes actividades inhibitoras de COMT, y por lo tanto son útiles para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, la depresión o la hipertensión. Especialmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson puesto que el uso de compuestos de la presente invención combinados con L-dopa aumenta la biodisponibilidad de L-dopa notablemente.

40

Texto Libre de la Lista de Secuencias

[SEQ ID NO.1]

El SEQ ID NO: 1 indica la secuencia de catecol-O-metiltransferasa humana recombinante.

[SEQ ID NO.2]

45

El SEQ ID NO: 2 indica la secuencia de ADN, que se deseaba que expresara la catecol-O-metiltransferasa humana recombinante mostrada en el SEQ ID NO: 1, amplificada utilizando el par de cebadores mostrado en los SEQ ID NO: 3 y 4.

[SEQ ID NO.3]

50

El SEQ ID NO: 3 indica la secuencia de cebador 5' empleado para amplificar la secuencia de ADN mostrada en el SEQ ID NO: 2.

[SEQ ID NO.4]

El SEQ ID NO: 4 indica la secuencia de cebador 3' empleado para amplificar la secuencia de ADN mostrada en el SEQ ID NO: 2.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.
- <120> derivados de catecol novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y sus usos
- 5 <130> PCT-A0905-0
- <160> 4
- <170> PatentIn versión 3.1
- <210> 1
- <211> 223
- 10 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

```

Gly Ser Met Gly Asp Thr Lys Glu Gln Arg Ile Leu Asn His Val Leu
1      5      10      15
Gln His Ala Glu Pro Gly Asn Ala Gln Ser Val Leu Glu Ala Ile Asp
20      25      30
Thr Tyr Cys Glu Gln Lys Glu Trp Ala Met Asn Val Gly Asp Lys Lys
35      40      45
Gly Lys Ile Val Asp Ala Val Ile Gln Glu His Gln Pro Ser Val Leu
50      55      60
Leu Glu Leu Gly Ala Tyr Cys Gly Tyr Ser Ala Val Arg Met Ala Arg
65      70      75      80
Leu Leu Ser Pro Gly Ala Arg Leu Ile Thr Ile Glu Ile Asn Pro Asp
85      90      95
Cys Ala Ala Ile Thr Gln Arg Met Val Asp Phe Ala Gly Val Lys Asp
100     105     110
Lys Val Thr Leu Val Val Gly Ala Ser Gln Asp Ile Ile Pro Gln Leu
115     120     125
Lys Lys Lys Tyr Asp Val Asp Thr Leu Asp Met Val Phe Leu Asp His
130     135     140
Trp Lys Asp Arg Tyr Leu Pro Asp Thr Leu Leu Leu Glu Glu Cys Gly
145     150     155     160
Leu Leu Arg Lys Gly Thr Val Leu Leu Ala Asp Asn Val Ile Cys Pro
165     170     175
Gly Ala Pro Asp Phe Leu Ala His Val Arg Gly Ser Ser Cys Phe Glu
180     185     190
Cys Thr His Tyr Gln Ser Phe Leu Glu Tyr Arg Glu Val Val Asp Gly
195     200     205
Leu Glu Lys Ala Ile Tyr Lys Gly Pro Gly Ser Glu Ala Gly Pro
210     215     220

```

- <210> 2
- <211> 684
- <212> ADN
- 20 <213> Artificial
- <220>
- <223> ADN de inserto
- <400> 2

```

tctggatcca tgggtgacac caaggagcag cgcctcctga accacgtgct gcagcatgcg      60
gagcccggga acgcacagag cgtgctggag gccattgaca cctactgcga gcagaaggag      120
tgggcatgga acgtgggcga caagaaagc aagatcgtgg acgccgtgat tcaggagcac      180
cagccctccg tgctgctgga gctgggggcc tactgtggct actcagctgt gcgcatggcc      240
cgctgctgt caccaggggc gaggctgac accatcgaga tcaacccga ctgtgccgcc      300
atcaccagc ggatggtgga ttctgctggc gtgaaggaca aggtcaccct tgtggttggga      360
gcgtcccagg acatcatccc ccagctgaag aagaagtatg atgtggacac actggacatg      420
gtcttctctg accactggaa ggaccggtac ctgccggaca cgcttctctt ggaggaatgt      480
ggcctgctgc ggaaggggac agtgctactg gctgacaacg tgatctgccc aggtgcgcca      540
gacttcttag cacacgtgcg cgggagcagc tgctttgagt gcacacacta ccaatcgttc      600
ctggaataca gggaggtggg ggacggcctg gagaaggcca tctacaaggg cccaggcagc      660
gaagcagggc cctgagaatt ctct                                     684

```

25

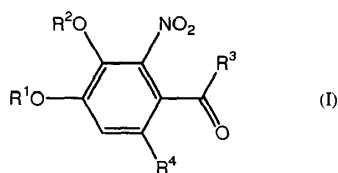
ES 2 402 562 T3

<210> 3
<211> 27
<212> ADN
5 <213> Artificial
<220>
<223> cebador 5'
<400> 3
tctggatcca tgggtgacac caaggag 27
10 <210> 4
<211> 28
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
15 <223> cebador 3'
<400> 4
agagaattct cagggccctg cttcgctg 28

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en donde

10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquil(C_1-C_6)-CO-, un grupo alcoxi(C_1-C_6)-CO- o $-C(O)NR^{11}R^{12}$, o R^1 y R^2 se unen entre sí para formar $-C(O)-$;

R^3 es:

- 15 a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
c) un grupo cicloalquilo,
d) un grupo hidroxicicloalquilo,
e) un grupo heterocicloalquilo,
f) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 ,
20 un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquil(C_1-C_6)-CO-, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo
hidroxi y un grupo alcoxi(C_1-C_6)-CO-,
g) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo
alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo hidroxi,
25 h) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo arilquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo
alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
i) un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
j) un grupo haloalcoxi C_1-C_6 ,
k) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alcoxi C_1-C_6 ,
30 l) un grupo cicloalquiloxi, o
m) $-NR^{11}R^{12}$;

R^4 es:

- 35 a) un grupo ciano,
b) un grupo alcoxi(C_1-C_6)-CO-,
c) un grupo haloalcoxi(C_1-C_6)-C(O)-,
d) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)-C(O)-,
e) un grupo cicloalquiloxicarbonilo, o
f) un grupo carboxi;
40 R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo
cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo aralquilo, o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están
unidos, forman un grupo amino cíclico.

45 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1
y R^2 son un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde
 R^3 es:

- 50 a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
c) un grupo cicloalquilo,
d) un grupo heterocicloalquilo,
e) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 ,
55 un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo ciano, un grupo alquil(C_1-C_6)-CO-, un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo
alcoxi(C_1-C_6)-CO-,
f) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo
alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,

g) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo arilquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,

h) un grupo alcoxi C₁-C₆, o

i) -NR¹R².

5

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R⁴ es:

a) un grupo ciano,

b) un grupo alcoxi(C₁-C₆)-CO-, o

c) un grupo carboxi.

10

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R³ es:

a) un grupo cicloalquilo,

b) un grupo arilo, en donde el anillo del grupo arilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo alquil(C₁-C₆)-CO-, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcoxi(C₁-C₆)-CO-, o

c) un grupo heteroarilo, en donde el anillo del grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,

20

6. A compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado del grupo que consiste en:

2-benzoil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzoato de etilo;

2-benzoil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzoato de metilo;

4,5-dihidroxi-3-nitro-2-(tiofeno-2-carbonil)-benzoato de etilo;

4,5-dihidroxi-2-(4-metilbenzoil)-3-nitrobenzonnitrilo ;

2-ciclohexanocarbonil-4,5-dihidroxi-3-nitrobenzonnitrilo;

4,5-dihidroxi-2-(isoxazol-5-carbonil)-3-nitrobenzoato de etilo;

4,5-dihidroxi-2-(isoxazol-5-carbonil)-3-nitrobenzoato de isopropilo;

4,5-dihidroxi-3-nitro-2-(tiazol-2-carbonil)-benzoato de etilo; y

4,5-dihidroxi-2-isobutiril-3-nitrobenzonnitrilo.

35

7. Una composición que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado entre L-dopa o un inhibidor aromático de L-aminoácido descarboxilasa.

40