

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 492**

51 Int. Cl.:

C07C 61/22	(2006.01) C07D 249/08	(2006.01)
C07C 317/14	(2006.01) C07D 277/24	(2006.01)
C07C 321/28	(2006.01) C07D 333/22	(2006.01)
C07D 213/46	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01) A61K 31/19	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)	
C07D 215/04	(2006.01)	
C07D 217/12	(2006.01)	
C07D 231/12	(2006.01)	
C07D 239/34	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08758710 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2164825**

54 Título: **Derivados de di(hetero)arilciclohexano, su preparación, su uso y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:

05.06.2007 EP 07290698

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

13.08.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BÖHME, THOMAS;
GERLACH, UWE;
GRETZKE, DIRK;
KLEEMANN, HEINZ-WERNER;
PFEIFFER-MAREK, STEFANIA;
VOLLERT, HENNING;
ALTENBURGER, JEAN-MICHEL y
MALLART, SERGIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

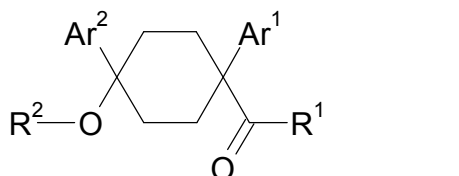
ES 2 485 492 T3

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

Derivados de di(hetero)arilciclohexano, su preparación, su uso y composiciones farmacéuticas que los comprenden

La presente invención se refiere a derivados de di(hetero)arilciclohexano de la fórmula I,



en la que Ar¹, Ar², R¹ y R² tienen los significados que se indican a continuación. Los compuestos de la fórmula I son compuestos activos farmacéuticos valiosos que inhiben los canales de potasio sensibles al ATP del músculo cardiaco, y son adecuados, por ejemplo, para tratar trastornos del sistema cardiovascular tales como arritmias o contractilidad reducida del corazón, como puede ocurrir, por ejemplo, en la cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca o cardiomiopatías. En particular, son adecuados para la prevención de la muerte cardiaca súbita. La invención se refiere además a procedimientos e intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Se describe una acción reductora del azúcar en la sangre, o una acción hipoglucémica, para determinadas bencenosulfonilureas. La glibenclamida, que se utiliza terapéuticamente como agente para el tratamiento de la diabetes mellitus, se considera el prototipo de dichas sulfonilureas hipoglucémicas. La glibenclamida bloquea los canales de potasio sensibles al ATP (canales KATP) y sirve en investigación como una herramienta para investigar dichos canales de potasio. Además de su acción hipoglucémica, la glibenclamida exhibe adicionalmente otras acciones que, hasta el momento, no obstante, no pueden utilizarse terapéuticamente, entre ellas la acción antifibrilatoria en el corazón. En el tratamiento de las arritmias o de la fibrilación ventricular o sus etapas previas con glibenclamida, en muchos casos la pronunciada disminución de azúcar en la sangre, que es producida simultáneamente por esta sustancia, podría no ser deseada o incluso ser peligrosa porque puede empeorar más el estado del paciente, de modo que la glibenclamida en general no es adecuada como agente antiarrítmico.

A partir de diversas publicaciones, por ejemplo, los documentos US-A-5574069, US-A-5698596, US-A-5476850, US-A-5652268, US-B-6410573, Goeglein et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1453 - 1464 (1998), Billman et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1465 - 1473 (1998), o Billman et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 309, 182 - 192 (2004), se conocen bencenosulfonilureas y tioureas antifibrilatorias que bloquean selectivamente los canales KATP del miocardio (isoforma SUR2A/Kir6.2) y actúan solo levemente en los canales KATP en otros órganos tales como los vasos sanguíneos y el páncreas, y exhiben solamente una leve acción reductora del azúcar en la sangre. En el documento US-B-6414030, se describe la acción de algunos de estos compuestos en el sistema nervioso autónomo. Sin embargo, todavía se necesitan otros compuestos que bloqueen los canales KATP del miocardio y tengan un perfil favorable de propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y que sean adecuados en particular para el tratamiento de un ritmo cardiaco alterado y sus secuelas tales como la muerte cardiaca súbita o una potencia cardiaca debilitada, en especial en los estados isquémicos. Sorprendentemente, se ha descubierto que los derivados de 1,4-di(hetero)arilciclohexano de la fórmula I de la presente invención tienen las propiedades deseadas.

El compuesto específico de la fórmula I, en la que Ar¹ y Ar² son simultáneamente fenilo no sustituido, R¹ es hidroxilo, es decir, en la definición de los compuestos a continuación R¹ es R⁴O y allí R⁴ es hidrógeno, y R² es hidrógeno, es decir, el compuesto ácido 4-hidroxil-1,4-difenilciclohexanocarboxílico, ya se ha descrito en Rubin et al., J. Am. Chem. Soc. 68, 828 - 832 (1946). Se preparó en el curso de investigaciones de ácidos 1-arilciclohexanocarboxílicos que tienen acción espasmolítica o analgésica, pero no se describe una acción farmacológica de este compuesto.

En el documento WO 93/19749, se describen derivados de fenilciclohexano que son inhibidores del factor de necrosis tumoral o de fosfodiesterasa IV y son adecuados para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias, y cuya definición genérica comprende determinados compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde uno de los grupos Ar¹ y Ar² es un grupo heteroaromático específico de la serie que consiste en pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo, el otro de los grupos Ar¹ y Ar² es un grupo fenilo específicamente sustituido, y R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que es flúor opcionalmente mono a trisustituido con flúor. El grupo fenilo específicamente sustituido en los compuestos que se definen genéricamente en el documento WO 93/19749, obligatoriamente porta un sustituyente en la posición 3 que, entre otros, puede ser un grupo alquil-O opcionalmente sustituido con flúor o un grupo HOalquilO-, y en la posición 4 obligatoriamente porta un sustituyente que, entre otros, puede ser un átomo de halógeno o un grupo opcionalmente sustituido con flúor de la serie que consiste en alquil (C₁-C₂)O, alquil (C₁-C₂)S, alquil (C₁-C₂)S(O) y alquil (C₁-C₂)S(O)₂, y pueden opcionalmente portar un sustituyente adicional. En los documentos WO 99/34797 y WO 99/34798, se describe el uso de los compuestos descritos en el documento WO 93/19749 para el tratamiento de la esclerosis múltiple y de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los compuestos específicos de la fórmula I de la presente invención no se describen en los documentos.

En el documento EP 1264829, se describen heterociclos que contienen oxígeno, que son inhibidores de fosfodiesterasa IV y son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades alérgicas inflamatorias, como asma bronquial, y cuya definición muy genérica comprende ciertos compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde uno de los grupos Ar^1 y Ar^2 es un grupo heteroarilo, y el otro de los grupos Ar^1 y Ar^2 es un grupo fenilo específicamente sustituido que en las posiciones 2 y 3 porta obligatoriamente un sustituyente divalente -O-

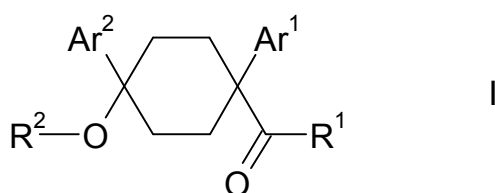
alquil-O- y que en la posición 4 porta obligatoriamente un sustituyente que, entre otros, puede ser un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, y que puede opcionalmente portar un átomo de halógeno en la posición 6 como sustituyente adicional. Los compuestos específicos de la fórmula I de la presente invención no se describen en el documento EP 1264829.

En el documento WO 01/87866 se describen derivados de ciclohexano que son antagonistas de taquinina y son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del SNC tales como depresión o ansiedad, de dolor o de trastornos inflamatorios, y cuya definición genérica comprende compuestos asociados con los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en donde Ar^1 es fenilo o piridilo, Ar^2 es un grupo heteroarilo y R^2 es hidrógeno. Los compuestos farmacológicamente activos descritos en el documento WO 01/87866 comprenden, además de un grupo fenilo o un grupo piridilo directamente unido al anillo ciclohexano, otro grupo fenilo en la misma posición que está unido al anillo ciclohexano a través de un grupo enlazador. Los compuestos iniciales para la síntesis de los compuestos farmacológicamente activos descritos en el documento WO 01/87866 pueden ser ácidos 1-fenilciclohexanocarboxílicos, para los cuales no se describe ninguna acción farmacológica. Los ácidos 1-fenilciclohexanocarboxílicos específicos que portan un grupo heteroarilo y un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo ciclohexano y portan solamente átomos de hidrógeno en las posiciones 3, no se describen en el documento WO 01/87866.

La amplia definición genérica de los compuestos en el documento EP 1736467, que se caracterizan por un grupo sulfonamida u otro grupo amida cuyo átomo de nitrógeno está unido a un anillo, comprende, entre otros, compuestos en los que dicho anillo es un anillo ciclohexano. Dicho anillo puede estar sustituido por diversos sustituyentes y, en particular, porta un sustituyente de nitrógeno en una posición opuesta a la posición de enlace. Los patrones estructurales característicos de los compuestos de la presente invención, que no contienen dicho grupo sulfonamida, no se anticipan en el documento EP 1736467. Los compuestos del documento EP 1736467 potencian la expresión de un receptor de lipoproteínas de baja densidad y, por tanto, son útiles para el tratamiento de la hiperlipidemia o la arteriosclerosis que pueden provocar enfermedades tales como la angina cardiaca o el infarto de miocardio. No se describe ni sugiere una acción inhibidora de los canales de potasio sensibles al ATP ni una actividad antiarrítmica de los compuestos del documento EP 1736467 en dicho documento.

Ciertos compuestos de la fórmula I también están comprendidos por definiciones genéricas de los compuestos en otros documentos de patentes tales como los documentos WO 01/27107, WO 2004/014370 o EP 1679069 que, no obstante, no anticipan las características estructurales de los compuestos de la presente invención y en los que no se describen compuestos específicos de la fórmula I.

Un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I,



en la que

Ar^1 es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_nH_{2n-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-S(O) $_k$ - y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$ -, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Ar^2 es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_nH_{2n-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-S(O) $_k$ - y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$ -, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Ar^3 es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O- y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_m$ -, en donde todos los grupos alquilo en Ar^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Ar⁴ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_n-, en donde todos los grupos alquilo en Ar⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

R¹ es R⁴-O- o R⁵R⁶N-;

- 5 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), Ar⁴, R¹⁷-O-alquilo (C₁-C₈)-, Het-C_uH_{2u}- o cicloalquil (C₃-C₈)-C_uH_{2u}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R² están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴, R⁵ y R⁶, que son todos independientes unos de otros y que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) o cicloalquil (C₃-C₆)-C_pH_{2p}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R⁴, R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

- 10 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) o cicloalquil (C₃-C₆)-C_qH_{2q}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R¹⁷ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Het es un residuo de un anillo saturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico que contiene 1 átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, que está unido por un átomo de carbono de anillo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en fenilo y alquilo (C₁-C₅), en donde los grupos fenilo en Het están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅) y alquil (C₁-C₅)-O-, y en donde Het y todos los grupos alquilo en Het están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

- 20 heteroarilo es un residuo de un sistema de anillo aromático de 5 miembros o 6 miembros monocíclico o de 9 miembros o 10 miembros bicíclico de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

f, k, m y n, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;

p, q y v, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;

u es 0, 1, 2 ó 3;

- 25 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;

siempre que Ar¹ y Ar² no sean ambos fenilo no sustituido si simultáneamente R¹ es hidroxi y R² es hidrógeno.

- 30 Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números pueden ocurrir varias veces en los compuestos de la fórmula I o se definen conjuntamente, son todos independientes unos de otros y en cada caso tienen cualquier significado deseado de los significados indicados y pueden, en cada caso, ser idénticos o diferentes de cualquier grupo, sustituyente o número.

- 35 Los grupos alquilo, es decir, residuos hidrocarbonados saturados, pueden ser de cadena recta (= lineal) o ramificada. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O- (= grupo alquiloxi = grupo alcoxi) o de un grupo que contiene azufre tal como alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-. Correspondiente a su respectiva definición, los grupos alquilo pueden contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. En una realización de la invención, correspondiente a la respectiva definición, un grupo alquilo en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo alquilo, contiene hasta 6 átomos de carbono, en otra realización hasta 5 átomos de carbono, en otra realización hasta 4 átomos de carbono, en otra realización hasta 3 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, los n-isómeros de estos grupos, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Ejemplos de alquil-O- son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi. Ejemplos de grupos que contienen azufre tales como alquil (C₁-C₅)-S(O)_k- o alquil (C₁-C₅)-S(O)_m- son metilsulfanilo (= metanosulfanilo = metiltio = CH₃S-), metanosulfonilo (= CH₃S(O)-), metanosulfonilo (= CH₃S(O)₂-), etilsulfanilo (= etanosulfanilo = CH₃-CH₂-S-), etanosulfonilo (= CH₃-CH₂-S(O)-), etanosulfonilo (= CH₃-CH₂-S(O)₂-), isopropilsulfanilo (= 1-metiletilsulfanilo = 1-metiletanosulfanilo = (CH₃)₂CH-S-), propano-2-sulfonilo (= 1-metiletanosulfonilo = (CH₃)₂CH-S(O)-), propano-2-sulfonilo (= 1-metiletanosulfonilo = (CH₃)₂CH-S(O)₂-).

- 50 Los grupos alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición deseada, siempre que el grupo resultante sea estable y adecuado como subgrupo en un compuesto activo farmacéutico. El prerrequisito de que un subgrupo en los compuestos de la fórmula I y la molécula como un todo sean estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a todas las definiciones de grupos, sustituyentes y números. Un grupo alquilo en los compuestos de la fórmula I que está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes flúor, es decir, que puede estar mono o polisustituido con flúor, puede no estar sustituido, es decir, no portar sustituyentes flúor, o puede estar sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor que pueden estar presentes en cualquier posición deseada. En una realización de la invención, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor, puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes flúor, en otra realización puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes flúor, en otra realización puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor. Por ejemplo, uno o más grupos metilo en dicho grupo alquilo pueden portar tres sustituyentes flúor y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno ($=CH_2$) pueden portar dos sustituyentes flúor y estar presentes como grupos difluorometileno. Estos detalles para sustitución con flúor también se aplican si los grupos portan adicionalmente otros sustituyentes y/o son parte de otro grupo, por ejemplo, de un grupo alquil-O-. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos con fluoro son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Ejemplos de grupos alquil-O- sustituidos con fluoro son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Ejemplos de grupos que contienen azufre sustituidos con fluoro tales como alquil $(C_1-C_5)-S(O)_k$ -, alquil $(C_1-C_5)-S(O)_m$ - y alquil $(C_1-C_5)-S(O)_n$ - son trifluorometilsulfanilo ($=CF_3-S(O)_n$), trifluorometanosulfanilo ($=CF_3-S(O)_n$) y trifluorometanosulfonilo ($=CF_3-S(O)_2$ -).

Si corresponde, las explicaciones anteriores sobre grupos alquilo se aplican correspondientemente a grupos alquilo divalentes tales como grupos alcanodiilo y grupos alquilenos, por ejemplo, los grupos C_pH_{2p} , C_qH_{2q} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , que pueden también considerarse como un resto alquilo de un grupo alquilo sustituido, tal como el resto alquilo de grupos alquilo sustituidos puede considerarse también como un grupo alquilo divalente. Por ejemplo, el resto alquilo del sustituyente divalente -O-alquil $(C_1-C_3)-O$ - puede considerarse como un grupo alquilo divalente. Grupos alquilo divalentes pueden también ser de cadena recta o ramificados. Los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada y pueden comenzar por el mismo átomo de carbono o por átomos de carbono diferentes. Si los grupos alquilo contenidos en un grupo en los compuestos de la fórmula I están opcionalmente sustituidos con flúor, esto también se aplica a los grupos alquilo divalentes que pueden estar contenidos en el grupo respectivo, por ejemplo, a los grupos alquilo divalentes C_pH_{2p} y C_uH_{2u} que pueden estar presentes en los grupos Ar^1 , Ar^2 y R^2 . Los ejemplos de grupos alquilo divalentes son $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Ejemplos de grupos alquilo divalentes sustituidos con fluoro que, por ejemplo, pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, son $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$. Ejemplos del sustituyente divalente -O-alquil $(C_1-C_3)-O$ -, que está opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor, son $-O-CH_2-O$ -, $-O-CH_2-CH_2-O$ -, $-O-C(CH_3)_2-O$ - y $-O-CF_2-O$ -. Si el número p, q, u, v en los grupos alquilo divalentes C_pH_{2p} , C_qH_{2q} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} es 0 (= cero), los dos grupos adyacentes que están unidos a estos grupos están unidos directamente unos a otros mediante un enlace sencillo. Si, por ejemplo, R^2 es el grupo cicloalquil $(C_3-C_8)-C_uH_{2u}$ o el grupo Het- C_uH_{2u} -, que está unido al resto de la molécula vía el grupo C_uH_{2u} como se simboliza con el guión terminal próximo al grupo C_uH_{2u} , en donde el guión en general representa el enlace libre mediante el cual está unido un grupo, y el número u es 0, el grupo cicloalquilo (C_3-C_8) o el grupo Het está unido directamente al átomo de oxígeno que porta el grupo R^2 mediante un enlace sencillo.

Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo, como cicloalquilo (C_3-C_8) o alquilo (C_3-C_6) , en la definición de cualquier grupo se selecciona independientemente de cualquier otro grupo entre un subgrupo de cualquiera de dos o más de los grupos cicloalquilo específicos enumerados, por ejemplo entre ciclopropilo y ciclobutilo, es decir, es un grupo cicloalquilo (C_3-C_4) , o entre ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, es decir, es un grupo cicloalquilo (C_3-C_5) , o entre ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, es decir, es un grupo cicloalquilo C_3 - o (C_5-C_6) , o entre ciclopentilo y ciclohexilo, es decir, es un grupo cicloalquilo (C_5-C_6) , o entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, es decir, es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) , o entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, es decir, es un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) , o entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, es decir, es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) . En general, los grupos cicloalquilo en los compuestos de la fórmula I están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, es decir, no están sustituidos con alquilo (C_1-C_4) o portan uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, por ejemplo grupos metilo y/o grupos etilo y/o grupos isopropilo y/o grupos terc-butilo, en particular grupos metilo, en donde los sustituyentes alquilo pueden estar presentes en cualquier posición deseada. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclohexilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. En general, los grupos cicloalquilo también están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, es decir, no están sustituidos con sustituyentes flúor o están mono o polisustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor, no está sustituido con sustituyentes flúor o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes flúor, en otra realización no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes flúor, en otra realización no está sustituido o está sustituido con sustituyentes flúor. Un grupo cicloalquilo también puede estar sustituido simultáneamente con flúor y alquilo. Los sustituyentes flúor pueden estar presentes en cualesquiera posiciones deseadas en el grupo cicloalquilo y también pueden estar presentes en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con fluoro son 1-fluoro-ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Ejemplos del

grupo cicloalquilalquilo, que está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo acíclico y que, por ejemplo pueden ser el grupo cicloalquil (C_3-C_8)- $C_{10}H_{21}$ - en la definición de R^2 o puede ocurrir como un sustituyente cicloalquil (C_3-C_8)- $C_{10}H_{21}$ - en Ar^1 y Ar^2 , son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropildifluorometilo, ciclobutildifluorometilo, ciclopentildifluorometilo, ciclohexildifluorometilo, cicloheptildifluorometilo, ciclooctildifluorometilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1-cicloheptiletilo, 2-cicloheptiletilo, 1-ciclooctiletilo, 2-ciclooctiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-cicloheptilpropilo, 3-ciclooctilpropilo, 2-ciclopropilpropilo, 2-ciclobutilpropilo, 2-ciclopentilpropilo, 2-ciclohexilpropilo, 2-cicloheptilpropilo, 2-ciclooctilpropilo, que también pueden estar sustituidos con sustituyentes flúor en el resto cicloalquilo y el resto alquilo y/o con sustituyentes alquilo en el resto cicloalquilo como se indica en las respectivas definiciones.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno en cualquier aparición en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro halógeno, es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización cloro o bromo.

En los grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualesquiera posiciones deseadas. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4 o en las posiciones 3 y 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 3 y 5, en las posiciones 2, 3 y 6, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 2, 4 y 6 o en las posiciones 3, 4 y 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo fenilo opcionalmente sustituido, es decir, un grupo fenilo que no está sustituido o está sustituido como se indica, es independiente del número de sustituyentes en cualquier otro grupo fenilo 1 ó 2, en otra realización 1, en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes. Asimismo, en una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo naftilo o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, independientemente del número de sustituyentes en cualquier otro de dichos grupos, es 1 ó 2, en otra realización 1, en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes. Si un grupo fenilo polisustituido, grupo naftilo o grupo heteroarilo porta sustituyentes diferentes, cada uno de los sustituyentes puede estar presente en cualquier posición adecuada, y todas esos isómeros de posición son sujeto de la invención. Si un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo está sustituido con el grupo -O-alquil (C_1-C_3)-O-, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, en una realización de la invención porta solamente dichos sustituyentes. Ejemplos de dichos grupos fenilo sustituidos son metilenodioxifenilo y etilenodioxifenilo, por ejemplo 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-(difluorometileno)dioxifenilo, 3,4-(difluorometileno)dioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo y 3,4-etilenodioxifenilo. Si un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo está sustituido con sustituyentes Ar^3 , en una realización de la invención, porta solamente uno de dichos sustituyentes Ar^3 . Naftilo (= naftalenilo) puede ser 1-naftilo (= naftalen-1-ilo) o 2-naftilo (= naftalen-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede estar presente en la posición 2, en la posición 3, en la posición 4, en la posición 5, en la posición 6, en la posición 7 o en la posición 8, en grupos 2-naftilo monosustituidos en la posición 1, en la posición 3, en la posición 4, en la posición 5, en la posición 6, en la posición 7 o en la posición 8. Además, en grupos naftilo disustituidos o trisustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en todas las posiciones adecuadas.

Heteroarilo es un residuo de un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico condensado de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo. En el caso de un sistema de anillos aromático bicíclico, por lo menos uno de los dos anillos es aromático, es decir, tiene un sexteto de electrones π conjugados, y el sistema de anillos está unido al resto de la molécula por un átomo en un anillo aromático. El segundo anillo en un sistema de anillos aromático bicíclico en un grupo heteroarilo contiene un doble enlace mediante la condensación al anillo aromático y puede además contener uno o dos dobles enlaces adicionales o puede no contener un doble enlace, y puede ser aromático o no aromático. En un sistema de anillos bicíclico, ambos anillos pueden contener heteroátomos de anillo, o solamente uno de los anillos puede contener uno o más heteroátomos de anillo y el segundo anillo no contiene heteroátomos de anillo. En un sistema de anillos bicíclico en un grupo heteroarilo, un anillo que contiene uno o más heteroátomos de anillo, como también un anillo que no contiene heteroátomos de anillo, pueden ser aromáticos o no aromáticos.

En una realización de la invención, los grupos heteroarilo están unidos por un átomo de carbono de anillo, y pueden estar unidos por cualquier átomo de carbono de anillo adecuado en un anillo aromático. Un grupo tiofenilo (= tienilo), por ejemplo, puede ser tiofen-2-ilo (= 2-tienilo) o tiofen-3-ilo (= 3-tienilo), piridinilo (= piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, pirazolilo puede ser 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2H-pirazol-3-ilo, imidazolilo puede ser 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 3H-imidazolil-4-ilo, tiazolilo puede ser tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo puede ser 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo o 4H-[1,2,4]triazol-3-ilo, indolilo puede ser 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo o 1H-indol-7-ilo, benzoimidazolilo puede ser 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-4-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-6-ilo, 1H-benzoimidazol-7-ilo, 3H-benzoimidazol-4-ilo o 3H-benzoimidazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazolilo puede ser 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridinilo puede ser 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo o 3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilo, quinolinilo (= quinolilo) puede

ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo, isoquinolinilo (= isoquinolilo) puede ser isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo o isoquinolin-8-ilo, por ejemplo. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo en los compuestos de la fórmula I contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, en otra realización, 1 heteroátomo de anillo. En una realización de la invención, los heteroátomos de anillo en un grupo heteroarilo en los compuestos de la fórmula I se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización los heteroátomos de anillo son átomos de nitrógeno. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo en los compuestos de la fórmula I se selecciona de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, o de tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo, o de tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo, o de tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, o de tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo y benzoimidazolilo, o de tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo y piridinilo, o de tienilo, tiazolilo y piridinilo, o de tienilo y piridinilo, o de pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo y piridinilo, o de pirazolilo, imidazolilo y [1,2,4]triazolilo, o es piridinilo, por ejemplo, en donde todos los grupos están opcionalmente sustituidos como se indica.

En grupos heteroarilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en los átomos de carbono de anillo y los átomos de nitrógeno de anillo en cualesquiera posiciones deseadas, por ejemplo en un grupo tiofen-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo tiofen-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo pirazol-3-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo pirazol-4-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5, en un grupo imidazol-2-ilo en la posición 1 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo imidazol-4-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5, en un grupo imidazol-5-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4, en un grupo [1,2,4]triazol-3-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo [1,2,4]triazol-5-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4, en un grupo piridin-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo benzoimidazol-2-ilo en la posición 1 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7, por ejemplo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, es decir, un grupo heteroarilo que no está sustituido o está sustituido como se indica, es independiente del número de sustituyentes en cualquier otro grupo heteroarilo 1 ó 2, en otra realización 1, en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes. Si un átomo de nitrógeno de anillo en un grupo heteroarilo porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente, por ejemplo un átomo de nitrógeno en un grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo triazolilo, grupo indolilo, grupo benzoimidazolilo o grupo imidazopiridinilo, está sustituido, en una realización de la invención el sustituyente en un átomo de nitrógeno de anillo se selecciona entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_8)- C_6H_5 , cicloalquil (C_3-C_6)- $S(O)_2$, alquil (C_1-C_5)- $S(O)_2$, Ar^3 , en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_6H_5 , Ar^3 , en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_5) y cicloalquil (C_3-C_6)- C_6H_5 , y en otra realización se selecciona entre cualquiera de dichos grupos como metilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo y ciclopropilmetilo, por ejemplo, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes. En general, los átomos de nitrógeno de anillo adecuados en un anillo aromático de un grupo heteroarilo, por ejemplo el átomo de nitrógeno en un grupo piridinilo, grupo quinolinilo o grupo isoquinolinilo, pueden portar un sustituyente óxido $-O^-$ y estar presentes como un N-óxido.

El anillo del grupo Het puede tener 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización de la invención, Het tiene 4 miembros, 5 miembros o 6 miembros, en otra realización 4 miembros o 5 miembros, en otra realización 4 miembros. El heteroátomo de anillo en el grupo Het puede estar presente en cualquier posición adecuada, siempre que el grupo resultante y la molécula como un todo sean estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico. Ejemplos de sistemas de anillos de los cuales puede derivar un residuo Het son oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxepano. El grupo Het puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono adecuado. Un grupo oxetanilo puede ser oxetan-2-ilo u oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo puede ser tetrahidrofuran-2-ilo o tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo puede ser tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo. En una realización de la invención, el grupo Het está unido mediante un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo de anillo. En una realización de la invención, Het se selecciona de la serie que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o de cualquier subgrupo de los mismos, por ejemplo de oxetanilo y tetrahidrofuranilo, o es oxetanilo, por ejemplo, en donde todos los grupos están opcionalmente sustituidos como se indica.

En grupos Het sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en átomos de carbono de anillo en cualesquiera posiciones deseadas, por ejemplo en un grupo oxetanilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4, en un grupo tetrahidrofuranilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo tetrahidropiranilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. En una realización de la invención, el número de sustituyentes fenilo y alquilo (C_1-C_5) en un grupo Het opcionalmente

sustituido, es decir, un grupo Het que no está sustituido o está sustituido como se indica, es 1 ó 2, en otra realización 1, en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes. Si un grupo Het está sustituido con grupos fenilo, en una realización de la invención porta no más de dos de dichos sustituyentes fenilo, y en otra realización porta no más de uno de dichos sustituyentes fenilo, en donde los sustituyentes fenilo están opcionalmente sustituidos como se indica. Si un grupo Het está sustituido con flúor, en una realización de la invención el número de sustituyentes flúor que están opcionalmente presentes en el grupo Het es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización el número de dichos sustituyentes flúor es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, y en otra realización el grupo Het no está sustituido con sustituyentes flúor, siendo posible que los sustituyentes alquilo y fenilo en el grupo Het estén opcionalmente sustituidos con sustituyentes flúor como se indica independientemente de la sustitución de Het propiamente dicho con sustituyentes flúor.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las proporciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden todos, independientemente unos de otros, tener la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto como antípodas levorrotatorios como dextrorrotatorios, en forma enantioméricamente pura y esencialmente enantioméricamente pura, y en forma de racematos, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. Asimismo, la invención se refiere a diastereoisómeros que incluyen, por ejemplo, los compuestos meso, en forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros, y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las proporciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans posibles y los isómeros E/Z en forma pura y esencialmente pura y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans o del isómero E y el isómero Z en todas las proporciones. La isomería cis/trans o la isomería E/Z puede ocurrir en grupos sustituidos y en dobles enlaces, por ejemplo en el anillo ciclohexano en la fórmula I en donde dos grupos tales como Ar^1 y Ar^2 , por ejemplo, pueden estar presentes en la posición cis o en la posición trans con respecto uno del otro, o en un grupo cicloalquilo sustituido. En una realización de la presente invención, el anillo ciclohexano 1,1,4,4-tetrasustituido que se muestra en la fórmula I está cis-configurado, y en otra realización de la presente invención está trans-configurado, dependiendo la asignación de configuración cis o trans de las posiciones relativas de los grupos Ar^1 , Ar^2 , $-CO-R^1$ y R^2-O , y su orden de prioridad. Al considerar dos grupos específicos en el anillo ciclohexano, por ejemplo los grupos Ar^1 y Ar^2 , en una realización de la presente invención estos grupos están en la posición cis unos respecto de los otros, y en otra realización de la invención estos grupos están en la posición trans uno respecto del otro. La preparación de los estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de sustancias de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede llevarse a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I son en particular sales con un componente de sal no tóxico e incluyen sales que se pueden usar en farmacia. Pueden contener componentes inorgánicos u orgánicos o salinos. Dichas sales pueden, por ejemplo, formarse a partir de los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo compuestos de la fórmula I en donde R^1 es un grupo hidroxilo, y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Los ejemplos de dichas bases son compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, o amoniaco o compuestos amino orgánicos o hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de la fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se llevan a cabo según procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Debido a la estabilidad fisiológica y química, las sales ventajosas de grupos ácidos son, en muchos casos, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amonio, que también pueden portar uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir un grupo protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en la forma de sus sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, en donde las sales pueden en general prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente según procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas (= betainas = zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula I, que debido a la baja tolerabilidad fisiológica no son adecuadas directamente para usar en productos farmacéuticos, pero son adecuadas, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención comprende además todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanos (C_1-C_4), y derivados de los compuestos de la fórmula I y profármacos y metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I.

En una realización de la invención, Ar¹ es fenilo, en otra realización piridinilo, en donde todos los grupos están opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización de la invención, Ar² es fenilo o naftilo, en otra realización fenilo, en otra realización fenilo o heteroarilo, en otra realización fenilo o heteroarilo monocíclico, en otra realización heteroarilo, en otra realización heteroarilo monocíclico, en donde todos los grupos están opcionalmente sustituidos como se indica. En otras realizaciones de la invención, uno o ambos grupos Ar¹ y Ar² son cualquier grupo específico, o se seleccionan entre cualquiera de dos o más grupos específicos, que se mencionan en las definiciones de Ar¹ y Ar², tales como fenilo, o que se mencionan como ejemplos de significados genéricos mencionados en las definiciones de Ar¹ y Ar². Por ejemplo, en una realización de la invención Ar² se selecciona de la serie que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzoimidazolilo e imidazo[4,5-b]piridinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo y benzoimidazolilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo y piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización de la invención, los grupos fenilo que representan Ar¹ o Ar² no están sustituidos. En otra realización de la invención, los grupos fenilo que representan Ar¹ o Ar² están sustituidos.

En una realización de la invención, los grupos fenilo sustituidos, grupos naftilo y grupos heteroarilo que representan Ar¹ o Ar² están sustituidos con 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos sustituidos Ar¹ se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde en todos los casos todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos sustituidos Ar¹ se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1} y Ar³, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde en todos los casos todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos sustituidos Ar² se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1}, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde en todos los casos todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos sustituidos Ar² se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v-1} y Ar³, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde en todos los casos todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes.

En otras realizaciones de la invención, uno o más sustituyentes en la serie general de sustituyentes en Ar¹ y Ar² o en cualquier realización especificada pueden tener uno o más significados específicos que se mencionan como ejemplos de los significados genéricos de sustituyentes. Por ejemplo, toda la serie de sustituyentes que comprende

grupos alquilo o grupos alquil-O- sustituidos con fluoro, puede contener como sustituyentes específicos los grupos trifluorometilo o trifluorometoxi, respectivamente, que se mencionan como ejemplos de grupos alquilo y grupos alquil-O- sustituidos con fluoro.

En una realización de la invención, el grupo Ar^3 es fenilo que está opcionalmente sustituido como se indica. En una realización de la invención, los grupos fenilo sustituidos y los grupos piridinilo que representan Ar^3 están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización con 1 sustituyente. En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos Ar^3 sustituidos se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), alquil (C_1-C_5)-O- y -O-alquil (C_1-C_3)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), alquil (C_1-C_5)-O- y alquil (C_1-C_5)S(O)_m-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5) y alquil (C_1-C_5)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_5), en donde en todos los casos todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En otras realizaciones de la invención, uno o más sustituyentes en la serie general de sustituyentes en Ar^3 o en cualquier realización especificada pueden tener uno o más significados específicos que se mencionan como ejemplos de los significados genéricos. Por ejemplo, toda la serie de sustituyentes que comprende grupos alquilo o grupos alquil-O- sustituidos con fluoro, puede contener como sustituyentes específicos los grupos trifluorometilo o trifluorometoxi, respectivamente, que se mencionan como ejemplos de grupos alquilo y grupos alquil-O- sustituidos con fluoro.

En una realización de la invención, el grupo Ar^4 es fenilo, en otra realización Ar^4 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo y pirimidinilo, en donde todos los grupos están opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización de la invención el grupo Ar^4 es uno cualquiera o más grupos de la serie que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización de fenilo y piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización de la invención, los grupos fenilo sustituidos, grupos piridinilo y grupos pirimidinilo que representan Ar^4 están sustituidos con 1 ó 2, en otra realización con 1, sustituyentes idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos Ar^4 sustituidos se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_5) y alquil (C_1-C_5)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5) y alquil (C_1-C_5)-S(O)_n-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_5), en donde en todos los casos todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En otras realizaciones de la invención, uno o más sustituyentes en la serie general de sustituyentes en Ar^4 o en cualquier realización especificada pueden tener uno o más significados específicos que se mencionan como ejemplos de los significados genéricos. Por ejemplo, toda la serie de sustituyentes que comprende grupos alquilo o grupos alquil-O- sustituidos con fluoro, puede contener como sustituyentes específicos los grupos trifluorometilo o trifluorometoxi, respectivamente, que se mencionan como ejemplos de grupos alquilo y grupos alquil-O- sustituidos con fluoro. En una realización de la invención, el grupo Ar^4 no está sustituido. En otra realización de la invención, el grupo Ar^4 está sustituido.

En una realización de la invención, R^1 es R^4 -O-.

En una realización de la invención, R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), Ar^4 , R^{17} -O-alquilo (C_1-C_8) o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), Ar^4 , Het- C_uH_{2u} - o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), Ar^4 o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en donde en todos los casos todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes. En otra realización de la invención, R^2 no es hidrógeno, y en esta realización R^2 es, por tanto, alquilo (C_1-C_8), Ar^4 , R^{17} -O-alquilo (C_1-C_8), Het- C_uH_{2u} - o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes. En otra realización de la invención, R^2 es alquilo (C_1-C_8), Ar^4 , R^{17} -O-alquilo (C_1-C_8) o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización alquilo (C_1-C_8), Ar^4 , Het- C_uH_{2u} - o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización alquilo (C_1-C_8), Ar^4 o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización alquilo (C_1-C_8), Het- C_uH_{2u} o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización alquilo (C_1-C_8) o cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización alquilo (C_1-C_8), en otra realización cicloalquil (C_3-C_8)- C_uH_{2u} -, en otra realización Het- C_uH_{2u} -, en otra realización Ar^4 , en donde en todos los casos todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los grupos alquilo no sustituidos y sustituidos en R^2 contienen hasta 6 átomos de carbono, en otra realización hasta 5 átomos de carbono. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo contenido en R^2 es un grupo cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización cualesquiera de uno o más grupos seleccionados de la serie que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, por ejemplo de la serie que consiste en ciclopropilo y ciclobutilo, en otra realización es un grupo ciclopropilo, en donde todos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y/o uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes. En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_8) en el grupo R^{17} -O-alquilo (C_1-C_8) que representa R^2 contiene por lo menos 2 átomos de carbono. En otra realización, está presente una cadena de por lo menos 2 átomos de carbono entre el grupo $R^{17}O$ y el átomo de oxígeno que porta el grupo R^2 .

En una realización de la invención, los grupos alquilo en R^4 , R^5 , R^6 , R^{17} son, independientemente unos de otros, grupos alquilo (C_1-C_4), en otra realización grupos seleccionados de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo e

isobutilo. En una realización de la invención, los grupos cicloalquilo en R^4 , R^5 , R^6 , R^{17} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En todos los casos, todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^4 , R^5 , R^6 , R^{17} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y todos los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1 - C_4) idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, R^4 es hidrógeno, es decir, el grupo $-\text{CO}-R^1$, o el grupo $-\text{CO}-OR^4$, respectivamente, es el grupo ácido carboxílico $-\text{CO}-\text{OH}$ ($= -\text{COOH} = -\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ = grupo hidroxycarbonilo). En otra realización de la invención, R^4 es un grupo alquilo (C_1 - C_5) o un grupo cicloalquil (C_3 - C_6)- C_pH_{2p} , en otra realización un grupo alquilo (C_1 - C_5), es decir, el grupo $-\text{CO}-R^1$, o el grupo $-\text{CO}-OR^4$, respectivamente, es un grupo éster, en donde todos los grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1 - C_4) idénticos o diferentes. En otra realización de la invención, R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_5), en otra realización hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una realización de la invención, un grupo alquilo o grupo cicloalquilo en R^4 no está sustituido con flúor. En una realización de la invención, R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, es decir, el grupo $-\text{CO}-R^1$, o el grupo $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$, respectivamente, es un grupo amida no sustituido. En otra realización de la invención, uno de los grupos R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro de los grupos R^5 y R^6 es un grupo alquilo o un grupo cicloalquil- C_pH_{2p-} , es decir, el grupo $-\text{CO}-R^1$, o el grupo $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$, respectivamente, es un grupo amida monosustituido, y en otra realización ambos grupos R^5 y R^6 son grupos alquilo idénticos o diferentes o grupos cicloalquil- C_pH_{2p-} , en donde todos los grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1 - C_4) idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, R^{17} es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_5), en otra realización hidrógeno, en otra realización alquilo (C_1 - C_5) o cicloalquil (C_3 - C_6)- C_qH_{2q-} , en otra realización alquilo (C_1 - C_5), en donde todos los grupos alquilo y cicloalquilo en R^{17} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1 - C_4) idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, el grupo Het es un residuo de un anillo saturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un residuo saturado de 4 miembros o 5 miembros, en otra realización un residuo saturado de 4 miembros. En una realización de la invención, un grupo fenilo que está opcionalmente presente como sustituyente en Het, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_5) y alquil (C_1 - C_5)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1 - C_5), y en otra realización está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente de cualquiera de estas series.

En una realización de la invención, heteroarilo es un residuo de un sistema de anillos aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros. En una realización de la invención, un sistema de anillos bicíclico tiene 9 miembros, en otra realización tiene 10 miembros. Si un grupo en los compuestos de la fórmula I puede tener el significado heteroarilo, se aplica a su significado, como se aplica en general a todos los significados genéricos en las definiciones de grupos, de que el grupo también puede tener uno cualquiera o más de los significados específicos que se mencionan como ejemplos en las explicaciones del significado genérico.

En una realización de la invención, los números f, k, m y n, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0 ó 2.

En una realización de la invención, los números p y q, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0 ó 1.

En una realización de la invención, el número u es 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1. En una realización de la invención u es 0. En otra realización, u tiene un significado distinto de 0 y es 1 y 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, el número v es 0 ó 1. En una realización de la invención, el número v es 0, en otra realización v tiene un significado distinto de 0 y es 1 y 2, en otra realización es 1.

Un sujeto de la invención consiste en todos los compuestos de la fórmula I en los que cualquiera de uno o más elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes y números en la definición general de los compuestos de la invención se definen como en cualquiera de las realizaciones especificadas de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales y explicaciones allí expuestas, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en el presente documento como ejemplos de elementos estructurales, en donde todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos estructurales son sujeto de la presente invención. También con respecto a todos los compuestos de la fórmula I, todas las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las proporciones, y sus sales fisiológicamente aceptables, son sujeto de la presente invención. Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en este documento, como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que son sujeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en

cualquier proporción, como también en una de sus formas fisiológicamente aceptable. Todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son sujetos de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica.

5 Por ejemplo, en el caso del compuesto ácido 4-(4-fluorofenil)-4-metoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico que se describe en la forma del compuesto libre, un sujeto de la invención es ácido 4-(4-fluorofenil)-4-metoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable. En el caso del compuesto ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico que se describe en la forma del compuesto libre y en

10 la forma de su sal de sodio, los sujetos de la invención son ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable, como también sal de sodio del ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico.

En una realización de la invención, que es un ejemplo de compuestos que con respecto a elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones y explicaciones de dichos elementos, un sujeto de la invención es un compuesto de la fórmula I en la que

Ar^1 es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_nH_{2n-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-S(O) $_r$ y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$ -, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^1 están

20 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Ar^2 es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_nH_{2n-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-S(O) $_r$ y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$ -, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Ar^3 es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), alquil (C_1-C_5)-O- y -O-alquil (C_1-C_3)-O-, en donde todos los grupos alquilo en Ar^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Ar^4 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), alquil (C_1-C_5)-O- y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_n$ -, en donde todos los grupos alquilo en Ar^4 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

30

R^1 es R^4 -O- o R^5R^6N -;

R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), Ar^4 , R^{17} -O-alquilo (C_1-C_6)-, Het- C_nH_{2n} o cicloalquil (C_3-C_7)- C_nH_{2n-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

R^4 , R^5 y R^6 , que son todos independientes unos de otros y que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) o cicloalquil (C_3-C_6)- C_pH_{2p-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

35

R^{17} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) o cicloalquil (C_3-C_6)- C_qH_{2q-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^{17} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

Het es un residuo de un anillo saturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico que contiene 1 átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, que está unido por un átomo de carbono de anillo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en fenilo y alquilo (C_1-C_5), en donde los grupos fenilo en Het están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5) y alquil (C_1-C_5)-O-, y en donde Het y todos los grupos alquilo en Het están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

40

heteroarilo es un residuo de un sistema de anillo aromático de 5 miembros o 6 miembros monocíclico o de 9 miembros o 10 miembros bicíclico de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

f, k y n, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;

p, q y v, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;

50

u es 0, 1, 2 ó 3;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;

siempre que Ar^1 y Ar^2 no sean ambos fenilo no sustituido si simultáneamente R^1 es hidroxilo y R^2 es hidrógeno.

En otra realización de la invención, un sujeto de la invención es un compuesto de la fórmula I en la que

- 5 Ar^1 es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_vH_{2v-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-S(O) $_f$ y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 10 Ar^2 es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_vH_{2v-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-S(O) $_f$ y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 15 Ar^3 es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5) y alquil (C_1-C_5)-O-, en donde todos los grupos alquilo en Ar^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- Ar^4 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), alquil (C_1-C_5)-O- y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_n$, en donde todos los grupos alquilo en Ar^4 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- R^1 es R^4 -O- o R^5R^6N ;
- 20 R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), Ar^4 , R^{17} -O-alquilo (C_1-C_6)-, Het- C_uH_{2u} o cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- R^4 , R^5 y R^6 , que son todos independientes unos de otros y que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) o cicloalquil (C_3-C_6)- C_pH_{2p-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 25 R^{17} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) o cicloalquil (C_3-C_6)- C_qH_{2q-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^{17} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 30 Het es un residuo de un anillo saturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico que contiene 1 átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, que está unido por un átomo de carbono de anillo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en fenilo y alquilo (C_1-C_5), en donde los grupos fenilo en Het están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5) y alquil (C_1-C_5)-O-, y en donde Het y todos los grupos alquilo en Het están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 35 heteroarilo es un residuo de un sistema de anillo aromático de 5 miembros o 6 miembros monocíclico o de 9 miembros o 10 miembros bicíclico de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo;
- f, k y n, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;
- p, q y v, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;
- u es 0, 1, 2 ó 3;
- 40 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes;
- en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;
- siempre que Ar^1 y Ar^2 no sean ambos fenilo no sustituido si simultáneamente R^1 es hidroxilo y R^2 es hidrógeno.
- 45 En otra realización de la invención, un sujeto de la invención es un compuesto de la fórmula I en la que
- Ar^1 es fenilo o piridinilo, todos no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_6)- C_vH_{2v-} , Ar^3 , alquil (C_1-C_5)-O-, -O-alquil (C_1-C_3)-O y alquil (C_1-C_5)-S(O) $_k$, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^1 pueden estar mono- o poli- sustituidos con flúor;

Ar² es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v}-, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar² pueden estar mono- o poli- sustituidos con flúor;

- 5 Ar³ es fenilo o piridinilo, todos no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_m- y alquil (C₁-C₅)-O-, en donde todos los grupos alquilo en Ar³ pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor;

- 10 Ar⁴ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, todos no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_n-, en donde todos los grupos alquilo en Ar⁴ pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor;

R¹ es R⁴-O- o R⁵R⁶N-;

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), Ar⁴, R¹⁷-O-alquilo (C₁-C₆)- o cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R² pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor;

- 15 R⁴, R⁵ y R⁶, que son todos independientes unos de otros y que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) o cicloalquil (C₃-C₆)-C_pH_{2p}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R⁴, R⁵ y R⁶ pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor;

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) o cicloalquil (C₃-C₆)-C_qH_{2q}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R¹⁷ pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor;

- 20 heteroarilo es un residuo de un sistema de anillo aromático de 5 miembros o 6 miembros monocíclico o de 9 miembros o 10 miembros bicíclico de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

k, m y n, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;

p, q y v, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;

- 25 u es 0, 1, 2 ó 3;

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las proporciones, y sus sales fisiológicamente aceptables;

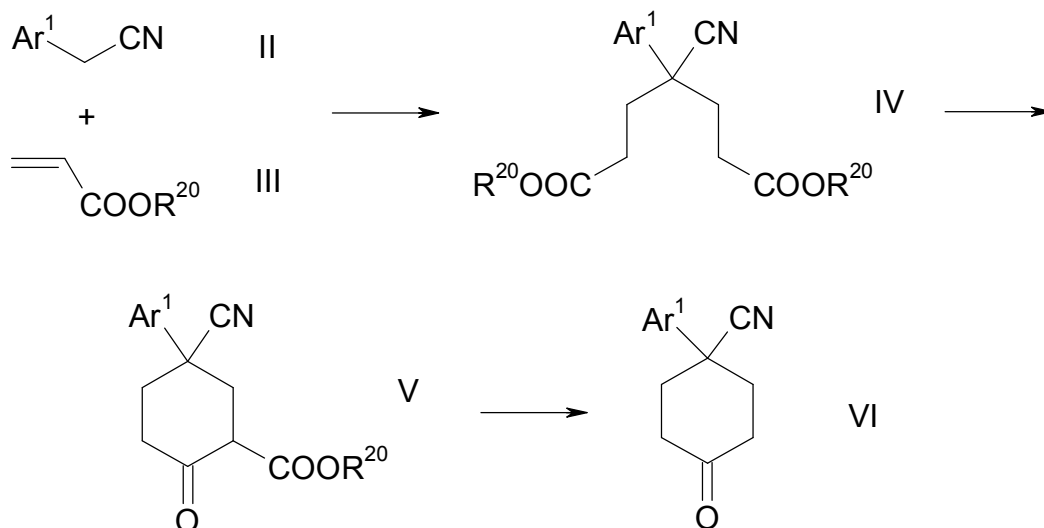
siempre que Ar¹ y Ar² no sean ambos fenilo no sustituido si simultáneamente R¹ es hidroxi y R² es hidrógeno.

- 30 En una realización de la invención, de los compuestos que son un objeto de la invención, se excluyen los compuestos en los que simultáneamente el grupo Ar² es un grupo opcionalmente sustituido de la serie que consiste en pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tiazolilo, el grupo Ar¹ es fenilo sustituido, y R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes flúor, en donde en estos compuestos, el grupo fenilo sustituido que representa el grupos Ar¹ porta en su posición 3 un sustituyente alquil (C₁-C₅)-O-, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y porta en su posición 4 un sustituyente de la serie que
- 35 consiste en alquil (C₁-C₂)-O-, alquil (C₁-C₂)-S-, alquil (C₁-C₂)-S(O)-, alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y halógeno, y opcionalmente porta un sustituyente adicional de la serie que consiste en alquil (C₁-C₂)-O-, alquil (C₁-C₂)-S-, alquil (C₁-C₂)-S(O)-, alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y halógeno.

- 40 En otra realización de la invención, de los compuestos que son un objeto de la invención, se excluyen los compuestos en los que simultáneamente uno de los grupos Ar¹ y Ar² es piridinilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, respectivamente, y el otro de los grupos Ar¹ y Ar² es fenilo sustituido que porta en sus posiciones 2 y 3 un sustituyente -O-alquil (C₁-C₃)-O-, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y porta en su posición 4 un sustituyente alquil (C₁-C₅)-O-, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y no está sustituido en su posición 5, y está opcionalmente sustituido con halógeno en
- 45 su posición 6, pero en donde no están excluidos aquellos compuestos en donde el grupo fenilo sustituido porta en sus posiciones 2 y 3 el grupo -O-CF₂-O-. El grupo fenilo sustituido en sus posiciones 2 y 3 con -O-alquil (C₁-C₃)-O- en los compuestos que se excluyen en esta realización también puede considerarse un grupo heteroarilo y designarse como grupo benzo[1,3]dioxol-4-ilo (= grupo [1,3]benzodioxol-4-ilo), que porta en su posición 7 un sustituyente alquil (C₁-C₅)-O-, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, que no está
- 50 sustituido en su posición 6, que está opcionalmente sustituido con halógeno en su posición 5 y que está opcionalmente sustituido en su posición 2 con uno o dos grupos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, o como grupo benzo[1,4]dioxan-5-ilo (= grupo [1,4]benzodioxan-5-ilo), respectivamente, que porta en su posición 8 un sustituyente alquil (C₁-C₅)-O-, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, que no está sustituido en su posición 7, que está opcionalmente sustituido con halógeno en su

posición 6, y que está opcionalmente sustituido en su posición 2 o su posición 3 con metilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

Un objeto de la presente invención son también procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I que se ilustran a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos de la invención. La preparación de los compuestos de la fórmula I puede llevarse a cabo haciendo reaccionar primero, en un modo conocido por sí mismo, un (hetero)arilacetnitrilo de la fórmula II con un éster de ácido acrílico de la fórmula III en una adición Michael y ciclando el éster del ácido 4-ciano-4-(hetero)arilpimérico resultante de la fórmula IV en una condensación Dieckmann para dar el éster del ácido 3-ciano-3-(hetero)arilciclohexanocarboxílico de la fórmula V, que luego se convierte por hidrólisis del grupo éster y descarboxilación al 4-oxo-1-(hetero)arilciclohexanocarbonitrilo de la fórmula VI.



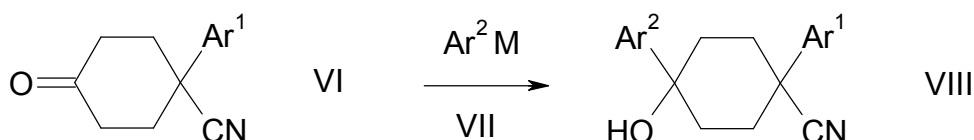
El grupo R^{20} en los compuestos de las fórmulas III, IV y V es, por ejemplo, alquilo (C_1 - C_4), en particular metilo o etilo. El grupo Ar^1 en los compuestos de las fórmulas II, IV, V y VI es como se define en los compuestos de la fórmula I y, además, pueden estar presentes grupos funcionales en Ar^1 en forma protegida o en forma de precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos de las fórmulas II y III se comercializan o pueden prepararse por procedimientos descritos en la bibliografía o por procedimientos análogos a éstos. Asimismo, las reacciones en la preparación de los compuestos de la fórmula VI se pueden llevar a cabo por los procedimientos descritos en la bibliografía o por procedimientos análogos a éstos, y son familiares para la persona con experiencia en la técnica.

La adición de Michael del compuesto de la fórmula II al compuesto de la fórmula III en general se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una base. Como base, por ejemplo, se pueden usar alcoholatos de metal alcalino (alcóxidos de metal alcalino), por ejemplo sales de sodio y potasio de alcoholes (C_1 - C_4) tales como metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio, etilato de potasio, terc-butilato de sodio o terc-butilato de potasio, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, o hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido de benciltrimetilamonio. Los ejemplos de disolventes que se pueden utilizar, son alcoholes, por ejemplo alcoholes (C_1 - C_4) tales como metanol, etanol o terc-butanol, o éteres tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dimetílico de etilenglicol (DME). Dependiendo de las circunstancias del caso individual, como la reactividad de los compuestos y el modo de llevar a cabo la reacción, la adición de Michael se puede llevar a cabo, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C , por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente o a temperatura elevada. Además, la ciclización subsiguiente del aducto de Michael de la fórmula IV al compuesto de la fórmula V en general se lleva a cabo en un disolvente orgánico, en particular en un disolvente aprótico, en presencia de una base. Las bases y disolventes mencionados, en particular los éteres tales como tetrahidrofurano, pero también otros disolventes apróticos, por ejemplo las amidas tales como dimetilformamida (DMF) o los hidrocarburos tales como benceno o tolueno, también pueden utilizarse en la ciclización, que puede a su vez llevarse a cabo, dependiendo de las circunstancias del caso individual, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente o a temperatura elevada, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 110°C . Frecuentemente, la adición de Michael y la ciclización pueden también llevarse a cabo en un modo ventajoso en una reacción en un solo recipiente, sin aislamiento del compuesto de la fórmula IV, por ejemplo en tetrahidrofurano a temperatura de reflujo en presencia de un alcoholato de metal alcalino tal como metilato de sodio.

La hidrólisis del grupo éster en el compuesto de la fórmula V y la descarboxilación para dar el compuesto de la fórmula VI pueden llevarse a cabo, por ejemplo, calentando el compuesto de la fórmula V en un disolvente, por

ejemplo agua o un disolvente orgánico que contenga agua, por ejemplo ácido acético, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C. La hidrólisis del grupo éster en el compuesto de la fórmula V puede, no obstante, llevarse a cabo también bajo condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido de litio, y luego después de la acidificación de la mezcla de reacción, puede llevarse a cabo la descarboxilación. La conversión de un compuesto de la fórmula V en el compuesto de la fórmula VI puede también llevarse a cabo, por ejemplo, calentando con cloruro de sodio en sulfóxido de dimetilo en presencia de agua, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 150°C a aproximadamente 180°C. Se describen más detalles de la preparación de los compuestos de la fórmula VI a partir de los compuestos de la fórmula II, por ejemplo, en Lednicer et al., J. Med. Chem. 18, 593 - 599 (1975).

- 10 Los intermedios de la fórmula VI pueden convertirse por reacción de la función ceto con un compuesto (hetero)aril-organometálico de la fórmula VII a los intermedios de la fórmula VIII.

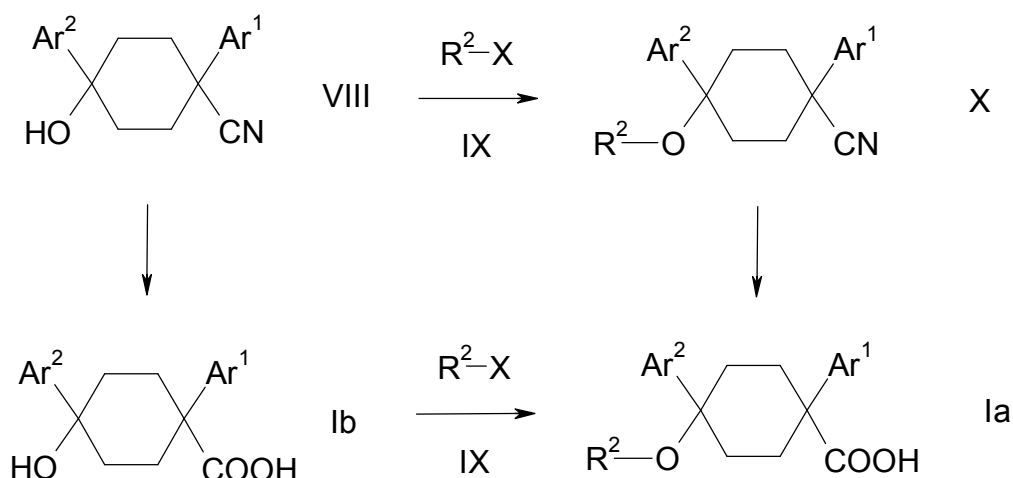


- 15 Los grupos Ar¹ y Ar² en los compuestos de las fórmulas VII y VIII son como se define en los compuestos de la fórmula I y, además, pueden estar presentes grupos funcionales en Ar¹ y Ar² en forma protegida o en forma de precursores que después se convierten en los grupos deseados. El grupo M en los compuestos de la fórmula VII es un metal adecuado, en particular un metal alcalino o un metal alcalinotérreo adecuado. En particular, los compuestos de la fórmula VII pueden, por ejemplo, ser compuestos organolitio, y M puede ser litio, o compuestos Grignard y M puede ser un grupo haluro de magnesio MgHal¹, en el que Hal¹ puede ser cloro, bromo o yodo. Los compuestos de la fórmula VII se comercializan o pueden prepararse por procedimientos descritos en la bibliografía o por procedimientos análogos a éstos. Asimismo, la reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII se puede llevar a cabo por los procedimientos descritos en la bibliografía o por procedimientos análogos a éstos, y son familiares para la persona con experiencia en la técnica.

- 25 La preparación de los compuestos de la fórmula VII puede, por ejemplo, llevarse a cabo a partir de compuestos halo(hetero)aromáticos de la fórmula Ar²-Hal¹, en la que Ar² y Hal¹ son como se define en los compuestos de la fórmula VII, por reacción con un metal, por ejemplo litio o magnesio, o reacción con otro compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto alquil-litio tal como metil-litio, n-butil-litio o terc-butil-litio, bajo condiciones convencionales. La metalación de los compuestos de la fórmula Ar²-Hal¹, en la que Hal¹ puede ser en particular bromo, con n-butil-litio, que se emplea en la forma de una disolución en hidrocarburo tal como hexano o un éter tal como tetrahidrofurano, es particularmente ventajosa. La metalación en general se realiza a bajas temperaturas, por ejemplo a temperaturas desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 0°C, en particular desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente -50°C. La preparación de compuestos Grignard por reacción de la fórmula Ar²-Hal¹ con magnesio metálico, que puede opcionalmente activarse, puede en muchos casos realizarse, por ejemplo, a temperatura ambiente. Como disolvente para dichas preparaciones de los compuestos de la fórmula VII, que en general se generan *in situ* y se hacen reaccionar adicionalmente en forma directa, y para su reacción con dichos compuestos de la fórmula VI, especialmente éteres e hidrocarburos, por ejemplo éter dialquílico tal como éter dietílico o éter dibutílico, son adecuados los éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano o dioxano, éter dimetílico de etilenglicol, pentano, hexano, heptano o benceno y sus mezclas. La temperatura en la reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII depende de las circunstancias del caso individual, por ejemplo la reactividad del compuesto de la fórmula VII, y pueden estar en el intervalo de temperaturas inferiores, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente -80°C a aproximadamente 30°C, y/o en el intervalo de temperaturas superiores, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas VI y VII pueden primero hacerse reaccionar a temperatura inferior y la mezcla de reacción calentarse posteriormente hasta una temperatura superior para completar la reacción.

- 45 En los compuestos de la fórmula VIII, el grupo hidroxilo puede esterificarse con los compuestos de la fórmula IX por procedimientos convencionales para dar los compuestos de la fórmula X. En los compuestos de las formas IX y X, Ar¹, Ar² y R² se definen como en los compuestos de la fórmula I, y en los grupos funcionales en Ar¹, Ar² y R² pueden además estar presentes en forma protegida o en la forma de precursores que después se convierten en los grupos deseados, siempre que R² no sea hidrógeno. Un sujeto de la presente invención también son los compuestos nuevos de las fórmulas VIII y X, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales, a saber una de sus sales fisiológicamente aceptable, en donde Ar¹, Ar² y R² se definen como en los compuestos de la fórmula I, es decir, R² también puede ser hidrógeno, y adicionalmente grupos funcionales en Ar¹, Ar² y R² pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de precursores que después se convierten en los grupos deseados, y todos los demás intermedios nuevos para la preparación de los compuestos de la fórmula I descritos en este documento, y el uso de estos compuestos como intermedios. Todos los enunciados anteriores relacionados con los compuestos de la fórmula I, por ejemplo explicaciones de los grupos contenidos, ejemplos de los grupos y realizaciones especificadas de la invención, se

aplican por consiguiente a los nitrilos de las fórmulas VIII y X que, por ejemplo, son intermedios valiosos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, y todos los otros intermedios.



El grupo X en los compuestos de la fórmula IX puede ser un grupo saliente sustituible en forma nucleófila, por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo o un grupo arilsulfoniloxi o grupo alquilsulfoniloxi como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobenenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, por ejemplo en el caso de compuestos de la fórmula IX en donde R^2 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo un grupo cicloalquil (C_3-C_8)- $C_{10}H_{21}$ - o un grupo Het- $C_{10}H_{21}$ -, o en donde R^2 es un grupo aromático Ar^4 que es susceptible a una reacción de sustitución nucleófila o una reacción de otro tipo mecánico, lo que incluye reacciones catalizadas con metales de transición, que proporcionan el reemplazo del grupo sustituible en forma nucleófila con el grupo hidroxilo presente en el compuesto de la fórmula VIII o la fórmula Ib, lo que incluye un grupo fenilo que está sustituido con un grupo adecuado que acepta electrones o un grupo adecuado deficiente de electrones, como piridinilo o pirimidinilo. El grupo X en los compuestos de la fórmula IX puede además ser un residuo organometálico que es capaz de transferir el grupo R^2 al grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula VIII o la fórmula Ib, en particular en el caso de los compuestos en los que R^2 es un grupo aromático, es un grupo aromático Ar^4 tal como fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, es decir, en el caso de una O-arilación o O-heteroarilación de la función alcohol. Un ejemplo de dichos compuestos organometálicos son organobismuto(V), por ejemplo derivados de triarilbismuto(V) tales como diacetatos de triarilbismuto (= bis(acetato)tris(aril)bismuto) y bis(trifluoroacetatos) de triarilbismuto o tetraarilbismuto(V) como trifluoroacetatos de tetraarilbismuto y tetraarilbismutonio, que pueden considerarse compuestos de la fórmula IX en donde el grupo X es un bis(acetato)bis(aril)bismuto o un residuo tris(aril)bismuto positivamente cargado que tiene un anión tetrafluoroborato como contraión, por ejemplo. El grupo X en los compuestos de la fórmula IX puede ser también un grupo hidroxilo y la reacción del compuesto de la fórmula VIII o la fórmula Ib con el compuesto de la fórmula IX se puede llevar a cabo, por ejemplo, bajo condiciones de reacción de Mitsunobu.

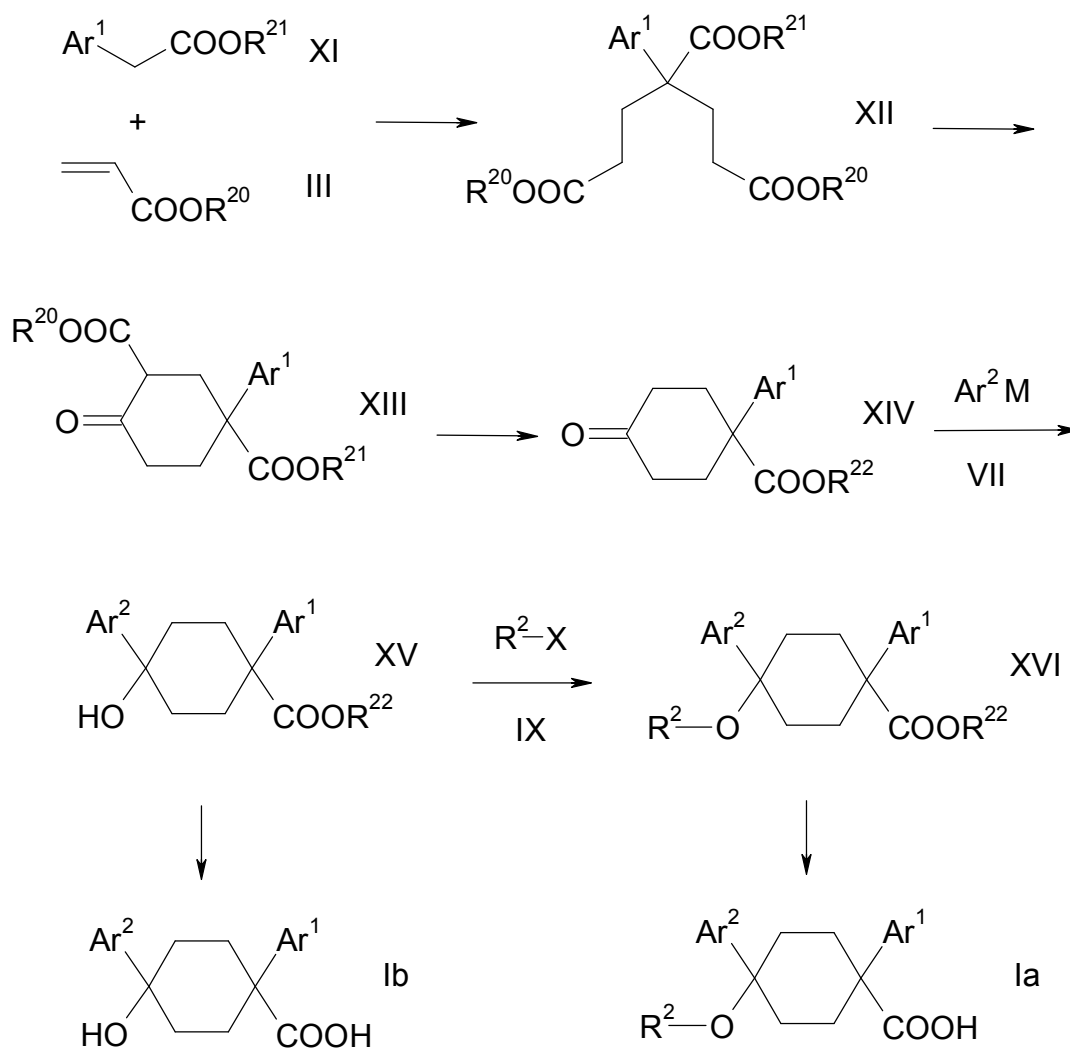
La eterificación de un compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula IX, en donde el grupo X es un grupo saliente sustituible en forma nucleófila, en general se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico con adición de una base. Por ejemplo, primero la base puede actuar sobre el compuesto de la fórmula VIII y luego se añade el compuesto de la fórmula IX. Como base, por ejemplo, se pueden usar alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio y potasio de alcoholes (C_1-C_4) tales como metilato de sodio, etilato de sodio, etilato de potasio, terc-butilato de sodio o terc-butilato de potasio, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio o hidruro de sodio, compuestos organometálicos tales como n-butil-litio, o amidas tales como amida de sodio o diisopropilamida de litio. Como disolvente, por ejemplo, se pueden usar alcoholes, por ejemplo alcoholes (C_1-C_4) tales como metanol, etanol o terc-butanol, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetilico de etilenglicol, amidas tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona (NMP) o triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPA), hidrocarburos tales como benceno o tolueno, cetonas tales como acetona o metil etil cetona, acetonitrilo o sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se pueden utilizar mezclas de bases y/o mezclas de disolventes. Dependiendo de las circunstancias del caso individual, como la reactividad de los compuestos y el modo de llevar a cabo la reacción, la eterificación se puede llevar a cabo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente. Las O-arilaciones y O-heteroarilaciones mediante los compuestos organobismuto(V) anteriormente mencionados favorablemente se llevan a cabo en presencia de un compuesto de cobre, como acetato de cobre (II) u otra sal de cobre (II), en un disolvente, por ejemplo un hidrocarburo tal como tolueno, clorobenceno, benceno o diclorometano, un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, una cetona tal como metil etil cetona, o acetonitrilo, o una mezcla de disolventes, a temperaturas entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 120°C . Los detalles de dichas O-arilaciones de alcoholes y la preparación de compuestos bismuto (V) adecuados se

describen en Barton et al., Pure Appl. Chem. 59, 937 - 946 (1987); Sakurai et al., Arkivoc, 254 - 264 (2007); o Combes et al., Synth. Commun. 26, 4569 - 4575 (1996), por ejemplo. En el caso de una eterificación bajo condiciones de Mitsunobu, un grupo hidroxilo se activa por reacción con un éster del ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un fosfato tal como tributilfosfano o trifenilfosfano y luego se reemplaza en una sustitución nucleófila con un grupo hidroxilo en el compañero de reacción. Los detalles sobre la reacción de Mitsunobu se pueden encontrar, por ejemplo, en Mitsunobu, Synthesis, 1 - 28 (1981).

En los compuestos de las fórmulas VIII y X, el grupo nitrilo puede hidrolizarse al grupo ácido carboxílico por procedimientos convencionales. En los ácidos carboxílicos resultantes de las fórmulas Ia y Ib, que son compuestos de la fórmula I en donde R^1 es R^4 -O- y R^4 es hidrógeno, Ar^1 , Ar^2 y R^2 son como se define en los compuestos de la fórmula I, y los grupos funcionales en Ar^1 , Ar^2 y R^2 pueden adicionalmente estar presentes en forma protegida o en la forma de precursores que para la preparación de los compuestos finales de la fórmula I se convierten después en los grupos deseados. Ventajosamente, la hidrólisis del grupo nitrilo tiene lugar bajo condiciones básicas en un disolvente a temperatura elevada, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 200°C, en particular a temperaturas de aproximadamente 160°C a aproximadamente 200°C. Como disolvente, se pueden utilizar por ejemplo, agua, alcoholes, éteres o mezclas de disolventes, en particular disolventes en alto grado de ebullición tales como etilenglicoles o éteres de etilenglicoles, por ejemplo etilenglicol. Como bases, se pueden utilizar, en particular, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio. La hidrólisis del grupo nitrilo en los compuestos de las fórmulas VIII y X puede también realizarse en etapas, por ejemplo por hidrólisis del nitrilo a la carboxamida, es decir, el compuesto respectivo de la fórmula I en donde R^1 es R^5R^6N - y R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, en la primera etapa e hidrólisis de dicha carboxamida al ácido carboxílico de la fórmula Ia o Ib en la segunda etapa. Por ejemplo, la hidrólisis del nitrilo a la carboxamida puede realizarse ventajosamente por tratamiento con peróxido de hidrógeno en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C. La hidrólisis de dicha carboxamida al ácido carboxílico puede realizarse bajo condiciones básicas o ácidas bajo condiciones convencionales o, por ejemplo, en un modo ventajoso por tratamiento con un agente diazotizante, por ejemplo un nitrito tal como nitrito de sodio o un compuesto nitroso tal como ácido nitrosilsulfúrico o tetrafluoroborato de nitrosonio, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C. El tratamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto de la hidrólisis del nitrilo tiene lugar, tal como en todas las otras etapas de la síntesis de los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con métodos habituales que, por ejemplo, comprenden el ajuste de cierto pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía.

Como el grupo hidroxilo en un nitrilo de la fórmula VIII, el grupo hidroxilo en un ácido carboxílico de la fórmula Ib puede también eterificarse por reacción con un compuesto de la fórmula IX con formación de un compuesto de la fórmula Ia, en donde Ar^1 , Ar^2 y R^2 son como se definió anteriormente para los compuestos de la fórmula X. En la reacción de los compuestos de las fórmulas Ib y IX, debido a las diferentes reactividades del grupo hidroxilo y del grupo ácido carboxílico y/o por elección de las condiciones de reacción, una reacción puede llevarse a cabo selectivamente en el grupo hidroxilo con formación del compuesto de la fórmula Ia, o el grupo hidroxilo puede eterificarse y el grupo ácido puede esterificarse. El compuesto obtenido en el último caso puede ser un compuesto de la fórmula I según la invención, en donde R^1 es R^4 -O- y R^4 es un grupo alquilo o un grupo cicloalquil- C_pH_{2p} -, o el compuesto obtenido puede convertirse por hidrólisis del grupo éster bajo condiciones convencionales al ácido carboxílico de la fórmula Ia. Como se señala a continuación, en un compuesto de la fórmula Ib, el grupo ácido carboxílico puede también esterificarse selectivamente con formación de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es hidrógeno, R^1 es R^4 -O- y R^4 es un grupo alquilo o un grupo cicloalquil- C_pH_{2p} -.

En otra ruta de síntesis, los compuestos de la fórmula I, en particular los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es R^4 -O o R^5R^6N -, y especialmente es R^4 -O-, por ejemplo los compuestos en los que el grupo R^4 allí es hidrógeno, pueden también prepararse haciendo reaccionar inicialmente no un (hetero)arilacetonitrilo de la fórmula II, sino un éster del ácido (hetero)arilacético de la fórmula XI con un éster de la fórmula III en una adición de Michael. Las etapas de reacción que se llevan a cabo en esta ruta corresponden ampliamente a aquellas de la ruta anteriormente ilustrada.



Los grupos Ar^1 , Ar^2 y R^2 en los compuestos de las fórmulas XI, XII, XIII, XIV, XV y XVI son como se define en los compuestos de la fórmula I, y los grupos funcionales en Ar^1 , Ar^2 y R^2 pueden además estar presentes en forma protegida o en la forma de precursores que después se convierten en los grupos deseados. El grupo R^{20} en los compuestos de las fórmulas III, XII y XIII es como se definió anteriormente para la fórmula III. El grupo R^{21} en los compuestos de las fórmulas XI, XII y XIII es, por ejemplo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), en particular metilo o etilo o un grupo alquilo tal como terc-butilo, o es bencilo, por ejemplo.

La adición de Michael de un compuesto de la fórmula XI a un éster acrílico de la fórmula III proporciona un triéster de la fórmula XII, que se cicla en una condensación de Dieckmann al diéster ácido ciclohexanodicarboxílico de la fórmula XIII. Dependiendo de la reactividad de los dos grupos éster COOR^{20} y COOR^{21} y de las condiciones de reacción utilizadas, la hidrólisis y descarboxilación subsiguientes del compuesto de la fórmula XIII proporciona un compuesto de la fórmula XIV en donde R^{22} es hidrógeno, es decir, un ácido carboxílico, o un compuesto de la fórmula XIV en donde R^{22} tiene el mismo significado que en el compuesto de la fórmula XIII empleado y es un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o bencilo, por ejemplo. La reacción del compuesto de la fórmula XIV, en donde R^{22} es hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o bencilo, con un compuesto organolitio o compuesto Grignard de la fórmula VII, en donde Ar^2 y M son como se definió anteriormente, produce entonces un compuesto de la fórmula XV en donde R^{22} es hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o bencilo, como en el compuesto de la fórmula XVI. En la reacción con un compuesto de la fórmula XIV en donde R^{22} es hidrógeno, se emplea un equivalente adicional del compuesto de la fórmula VII o del compuesto de la fórmula XIV en la forma de una sal del ácido carboxílico. En los compuestos de la fórmula XV, el grupo hidroxilo puede posteriormente esterificarse con un compuesto de la fórmula IX, en donde R^2 y X son como se definió anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XVI. Para todas las etapas de reacción mencionadas en esta ruta, todas las explicaciones anteriores se aplican de modo correspondiente. Otras explicaciones con respecto a esta ruta también se encuentran en Rubin et al., J. Am. Chem. Soc. 68, 828 - 832 (1946). Los compuestos de las fórmulas XV y XVI en donde R^{22} es hidrógeno o alquilo y Ar^1 , Ar^2 y R^2 es como se define en los compuestos de la fórmula I, son compuestos según la invención. Los compuestos de las fórmulas XV y XVI en donde R^{22} no es hidrógeno, pueden convertirse por hidrólisis del grupo éster COOR^{22} a los ácidos carboxílicos de las fórmulas Ia y Ib.

La hidrólisis puede llevarse a cabo bajo condiciones convencionales, por ejemplo en presencia de ácido tal como ácido clorhídrico o de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, o en el caso de un éster terc-butílico por tratamiento con ácido trifluoroacético, o en el caso de un éster bencílico por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metales nobles, por ejemplo paladio sobre carbono. Opcionalmente, para la preparación de los compuestos finales de la fórmula I, cualquiera de los grupos protegidos y/o grupos precursores en los compuestos de las fórmulas XV, XVI, Ib y la se convierte a los grupos deseados.

Compuestos de la fórmula I en donde R^1 es R^4 -O- y R^4 es un grupo alquilo o un grupo cicloalquil- C_pH_{2p-} , o R^1 es R^5R^6N- , pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I en donde R^1 es R^4 -O- y R^4 es hidrógeno, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, por conversión del grupo ácido carboxílico a un grupo éster o un grupo carboxamida por procedimientos convencionales. Ventajosamente, para esto el ácido carboxílico se convierte a un derivado de un reactivo, que puede aislarse o prepararse *in situ*, por ejemplo en el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo o en un anhídrido mixto por tratamiento con un éster de ácido clorofórmico tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, o el ácido se activa, por ejemplo con un reactivo de acoplamiento habitual tal como anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) o 1,2-dihidro-2-etoxi-quinolina-1-carboxilato de etilo, y luego se hace reaccionar con un alcohol de la fórmula R^1 -OH o una amina de la fórmula R^5R^6NH en donde R^4 , R^5 y R^6 son como se definió para los compuestos de la fórmula I, pero R^4 no es hidrógeno. La esterificación y amidación del ácido carboxílico habitualmente tiene lugar en presencia de una base adecuada, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina o piridina, o un compuesto de metal alcalino básico, por ejemplo hidróxido de sodio o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico, en un disolvente, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetílico de etilenglicol, un hidrocarburo tal como tolueno, una amida tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es R^5R^6N- y R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, es decir, amidas de ácido carboxílico no sustituido, pueden también obtenerse a partir de los nitrilos correspondientes de las fórmulas VIII y X por hidrólisis parcial del grupo nitrilo bajo condiciones convencionales, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C.

Los compuestos de la fórmula I según la invención, que se han preparado por los procedimientos descritos anteriormente, pueden convertirse por funcionalización o por modificación de grupos funcionales en otros compuestos de la fórmula I. Esto también se aplica correspondientemente a los intermedios en la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Además de las posibilidades ya descritas, por ejemplo para modificar los grupos R^2 -O y $-CO-R^1$, los grupos Ar^1 y Ar^2 pueden también modificarse. Por ejemplo, los compuestos en los que Ar^1 o Ar^2 porta un sustituyente halógeno tal como, por ejemplo, bromo, pueden convertirse en una reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura con ácidos (hetero)arilbóricos o ácidos cicloalquilbóricos en los compuestos en los que Ar^1 o Ar^2 porta un sustituyente Ar^3 o cicloalquilo. La reacción Suzuki-Miyaura puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo un complejo de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o una sal de paladio tal como acetato de paladio, y una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, en un disolvente, por ejemplo un éter tal como éter dimetílico de etilenglicol o tetrahidrofurano o un hidrocarburo tal como tolueno, o una mezcla de disolventes. Se pueden encontrar más detalles con respecto a dichas reacciones, por ejemplo, en Kotha et al., Tetrahedron 58, 9633 - 9695 (2002). Además, por ejemplo, los sustituyentes halógeno reactivos en los grupos Ar^1 o Ar^2 pueden convertirse en una sustitución nucleófila bajo condiciones convencionales a otro sustituyente, por ejemplo por reacción con un alcohol a un sustituyente alcoxi o un sustituyente hidroxialcoxi o un sustituyente alquilsulfanilo. Otro ejemplo de modificaciones de grupos, que pueden realizarse en los compuestos de la fórmula I y en los intermedios de síntesis, es la oxidación de los grupos alquilsulfanilo (= grupos alquiltio) a grupos alcanosulfonilo y grupos alcanosulfonilo, que puede llevarse a cabo con peróxido de hidrógeno u otro compuesto peroxi, por ejemplo con un perácido tal como ácido m-cloroperbenzoico o ácido monoperoxiftálico, en un disolvente, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o un éster tal como acetato de etilo, o una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de un disolvente orgánico con agua, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, por ejemplo.

Todas las reacciones utilizadas en la preparación de los compuestos de las fórmulas I son por sí mismas conocidas y se pueden llevar a cabo en un modo familiar por la persona con experiencia en la técnica mediante o análogamente a los procedimientos descritos en la bibliografía estándar, por ejemplo en Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, o Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, y referencias allí citadas. Como ya se mencionó, puede ser ventajoso o necesario en todas las reacciones que se lleven a cabo en el curso de la preparación de los compuestos de la fórmula I proteger transitoriamente los grupos funcionales o hacer que estén inicialmente presentes en la forma de grupos precursores, y después desprotegerlos o convertirlos a los grupos deseados. Las estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores apropiados que son adecuados para el caso respectivo, se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo, por ejemplo

éteres bencílicos de compuestos hidroxí y ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos, de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butílicos, por ejemplo ésteres terc-butílicos de ácidos carboxílicos, de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo, por ejemplo éster y amidas de compuestos hidroxí y compuestos amino, que pueden escindirse nuevamente por hidrólisis ácida o básica, o grupos protectores alcóxicarbonilo, por ejemplo derivados de terc-butoxicarbonilo de compuestos amino, que pueden escindirse nuevamente por tratamiento con ácido trifluoroacético. Los ejemplos de precursores que se pueden mencionar son átomos de halógeno que, como ya se mencionó, pueden reemplazarse con muchos otros grupos, o grupos nitro que pueden convertirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica, en grupos amino que pueden diazotizarse y convertirse en un número más grande de grupos.

Los compuestos de la fórmula I inhiben los canales de potasio sensibles al ATP e influyen en el potencial de acción de las células, en particular de las células del músculo cardíaco. Tienen en particular, una acción normalizadora en un potencial de acción alterado que se presenta, por ejemplo, en isquemias, y son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular o de enfermedades cardíacas. En particular, los compuestos de la fórmula I son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de arritmias y sus secuelas, por ejemplo fibrilación ventricular o muerte cardíaca súbita, especialmente muerte cardíaca súbita como consecuencia de una arritmia ventricular, y para el tratamiento de una menor contractilidad del corazón, como puede ocurrir como consecuencia de una cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca o cardiomiopatía. Los compuestos de la fórmula I son también adecuados para el tratamiento de trastornos cardiovasculares que pueden ocurrir como síntomas concomitantes de otros síndromes, por ejemplo en diferentes formas de estados de choque. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que a causa de sus antecedentes de enfermedad son susceptibles a reinfartos de miocardio o a muerte cardíaca súbita causada arrítmicamente, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, puede prevenirse la muerte cardíaca súbita o un nuevo infarto de miocardio, o si ocurre un infarto de miocardio, pueden disminuirse su grado y sus secuelas. El tratamiento de enfermedades puede ocurrir tanto en casos agudos como en casos crónicos.

La eficacia de los compuestos de la fórmula I puede demostrarse, por ejemplo, en los modelos farmacológicos descritos a continuación, en los que se determina el flujo de rubidio vía el canal de potasio SUR2A/Kir6.2 en células transfectadas, o la duración del potencial de acción se determina en el músculo papilar del cobayo. La selectividad de los compuestos se puede demostrar en los modelos farmacológicos descritos a continuación, en los que se determina el flujo de rubidio o la acción en el potencial de la membrana y la acción hipoglucémica o vasoconstrictora relacionada en células que son transfectadas con los componentes del canal de potasio SUR1/Kir6.2 o del canal de potasio SUR2B/Kir6.2, o se determina la acción en el flujo coronario en el corazón de cobayo.

Compuestos preferidos de la fórmula I inhiben selectivamente el canal de potasio sensible al ATP cardíaco (isoforma SUR2A/Kir6.2). A causa de solamente una leve acción en el canal de potasio sensible al ATP pancreático y vascular (isoformas SUR1/Kir6.2 y SUR2B/Kir6.2), dichas sustancias no conducen a una reducción significativa del nivel de azúcar en la sangre, como en general no se desea en pacientes no diabéticos, y no conducen a una constricción de los vasos sanguíneos, en particular vasos coronarios, en donde la constricción conduciría a un suministro de sangre insuficiente que en general no se desea. En pacientes diabéticos, por otra parte, para el tratamiento de arritmias cardíacas o de una disminución de la contractilidad del corazón en enfermedades cardíacas, por ejemplo, o para la prevención de muerte cardíaca súbita, puede ser ventajosa una acción en el canal de potasio sensible a ATP pancreático y la reducción del nivel de azúcar en la sangre que se asocia con éste, y puede ser conveniente un perfil de propiedades correspondiente en un compuesto de la fórmula I. Además, los compuestos de la fórmula I también pueden ejercer una acción en el sistema nervioso autónomo periférico y/o central, y en particular, pueden influir en los canales de potasio sensibles al ATP del sistema nervioso vagal o parasimpático. Por tanto, tienen una acción estimulante en el sistema nervioso vagal, en particular una acción estimulante en el sistema nervioso vagal del corazón por la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP en el nervio cardíaco, y son adecuados para el tratamiento de una disfunción vagal o de un desequilibrio simpátovagal, en particular una disfunción vagal del corazón. Una disfunción del sistema nervioso vagal del corazón puede ocurrir, por ejemplo, temporalmente, en el caso de una deficiencia de oxígeno cardíaco que puede conducir a una menor liberación de neurotransmisores vagales, por ejemplo acetilcolina.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos que incluyen seres humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Además de seres humanos, los mamíferos en los que pueden usarse o ensayarse los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, monos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayos, gatos y animales de granja más grandes tales como, por ejemplo, caballos, ganado y cerdos. Son también sujeto de la invención los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables para usar como fármacos y composiciones farmacéuticas, o preparaciones farmacéuticas, y medicamentos, que contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una

de sus sales fisiológicamente aceptable como constituyente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir uno o más vehículos y/o excipientes inocuos. Son también sujeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I, en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las proporciones, y sus sales fisiológicamente aceptables, para usar en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y que se mencionarán a continuación, por ejemplo de trastornos del sistema cardiovascular, cardiopatías, arritmias, fibrilación ventricular, muerte cardíaca súbita, disminución de la contractilidad del corazón, isquemias del corazón, cardiopatía coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca o de una disfunción vagal del corazón, en donde el tratamiento de las enfermedades, como se mencionó, comprende su terapia y profilaxis, el uso de los compuestos de la fórmula I, en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las proporciones, y sus sales fisiológicamente aceptables para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, como también su uso para la elaboración de un medicamento para la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP, en particular canales de potasio sensibles al ATP en el corazón, especialmente en el músculo cardíaco. Son también sujeto de la invención los métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y a continuación, que comprenden administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto según la invención, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, a un ser humano o animal que lo necesita. Los compuestos de la fórmula I y la composición farmacéutica y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse, por ejemplo, por administración enteral, por ejemplo oral o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea o transcutánea.

Es también un objeto de la invención el uso del compuesto de la fórmula I ya descrito como tal, en donde simultáneamente Ar^1 y Ar^2 son fenilo no sustituido, R^1 es hidroxilo y R^2 es hidrógeno, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable, como producto farmacéutico, el uso de este compuesto para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y a continuación o para la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP, y una composición farmacéutica que contiene una dosis eficaz de este compuesto, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, como constituyente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Todas las explicaciones expuestas anteriormente y a continuación con respecto a los compuestos de la fórmula I según la invención y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I se aplican correspondientemente a esta parte de la invención.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos según la invención contienen normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables. La cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, en general es aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1000 mg, en particular aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, por unidad de dosificación. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos se puede llevar a cabo en un modo conocido por sí mismo. Para este propósito, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables se mezclan junto con uno o más vehículos sólidos o líquidos y/o excipientes, si se desea también combinados con otros principios activos farmacéuticos, por ejemplo agentes activos cardiovasculares tales como, por ejemplo, antagonistas de calcio, inhibidores de ACE o β bloqueantes, y se llevan a una forma farmacéutica adecuada para dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos y excipientes, pueden emplearse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para alcanzar un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y sustancias aromáticas. Los ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón tal como almidón de maíz, celulosa, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal, en particular se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones que incluyen disoluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión, en particular pueden emplearse formas farmacéuticas tales como disoluciones, por ejemplo disoluciones acuosas. Para uso tópico en particular, pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, disoluciones y polvos. Otros ejemplos de formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también

se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener uno o más principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

- 5 Los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden son en particular utilizados como antiarrítmicos para el tratamiento de arritmias cardíacas que tienen una amplia gama de orígenes, y especialmente para la prevención de la muerte cardíaca súbita causada arrítmicamente. Los ejemplos de trastornos arrítmicos del corazón son las arritmias supraventriculares tales como, por ejemplo, taquicardias atriales, flúter atrial o arritmias supraventriculares paroxísticas o arritmias ventriculares tales como extrasístoles ventriculares, y en particular taquicardias ventriculares potencialmente mortales o la fibrilación ventricular mortal particularmente peligrosa. Son particularmente adecuados para aquellos casos en que las arritmias son consecuencia de una constricción de un vaso coronario, como ocurre, por ejemplo, en la angina de pecho o durante un infarto cardíaco agudo o como secuela crónica de un infarto cardíaco. Son, en consecuencia, adecuados en particular en pacientes post-infarto para la prevención de la muerte cardíaca súbita. Otros síndromes en los que dichas arritmias y/o muerte cardíaca súbita, muerte cardíaca súbita causada arrítmicamente cumplen una función son, por ejemplo, insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca como consecuencia de una tensión arterial crónicamente elevada.

- Además, los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden son capaces de influenciar positivamente la contractilidad reducida del corazón y la potencia cardíaca debilitada. Esto puede ser un deterioro, producido por enfermedades crónicas, de la contractilidad del corazón asociado, por ejemplo, con insuficiencia cardíaca, pero también puede ser un caso agudo tal como insuficiencia cardíaca asociada con la acción de choque, por ejemplo, choque septicémico, choque hemorrágico o choque cardíaco. En particular, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de cambios en la presión arterial patológica que ocurren en un choque septicémico. En general, los compuestos según la invención y sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para mejorar la función cardíaca. Especialmente, en un trasplante de corazón se puede retomar su funcionalidad más rápida y más confiablemente después de la operación bajo la influencia de los compuestos de la fórmula I. Lo mismo se aplica a operaciones de corazón que hacen necesaria una paralización temporal de la actividad cardíaca mediante soluciones cardioplégicas.

- Además, los compuestos de fórmula I y las composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden se pueden usar además en general en el tratamiento de enfermedades que están asociadas con una disfunción del sistema nervioso autónomo o una subfunción o disfunción del sistema nervioso vagal, en especial en el corazón, o que son producidas por dicha disfunción o subfunción, o en donde en el tratamiento se desea el aumento o normalización de la actividad del sistema nervioso vagal, por ejemplo una disfunción vagal del corazón que se produce como resultado de un trastorno metabólico tal como, por ejemplo, la diabetes mellitus. Los compuestos de la fórmula I y sus composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden pueden en general emplearse también en enfermedades que se caracterizan por estados de deficiencia de oxígeno, y en trastornos cerebrovasculares.

- La dosificación de los compuestos de fórmula I o de sus sales fisiológicamente aceptables depende, como es habitual, de las circunstancias del caso individual respectivo, y el experto en la técnica la adaptará según las normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula I administrado, su potencia y duración de la acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos farmacéuticos además de los compuestos de la fórmula I. Normalmente, en el caso de administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, es posible manejar una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg y día, en particular aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg y día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria puede administrarse, por ejemplo, en la forma de una dosis individual, por ejemplo una dosis oral o una dosis parenteral, o en dosis divididas en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede llevarse a cabo en forma continua. La administración parenteral, por ejemplo por inyección o por infusión intravenosa continua, puede ser ventajosa en particular en el tratamiento de casos agudos de arritmias cardíacas, por ejemplo, en una unidad de cuidados intensivos. En situaciones críticas particulares, la dosis puede entonces estar en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día. Dependiendo de la conducta individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

- Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden usar, por ejemplo, como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas en las que se pretende influir en los canales de iones, y para aislar o caracterizar los canales de potasio. Además, se pueden usar además con propósitos de diagnóstico, por ejemplo, en diagnósticos *in vitro* de muestras celulares o muestras tisulares. A su vez, los compuestos de la fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

- 60 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Abreviaturas

	DCI	ionización por desorción química
	DCM	diclorometano
	DIP	éter diisopropílico
5	DMF	dimetilformamida
	EA	acetato de etilo
	EI	impacto de electrones
	ESI	ionización por electronebulización
	HEP	n-heptano
10	MP	punto de fusión
	MOH	metanol
	MTB	éter metil terc-butilmetílico
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

- 15 Si los compuestos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron en parte en la forma de sus sales de adición de ácido con ácido trifluoroacético, dependiendo del tratamiento tal como las condiciones de liofilización. En las fórmulas estructurales y nombres de los compuestos ejemplificados respectivos, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido.
- 20

Caracterización de los compuestos

- Los compuestos preparados en general se caracterizaron por datos espectroscópicos de espectros de masas (MS) y/o espectros de NMR y/o por datos cromatográficos de cromatogramas líquidos de alta presión, cromatogramas de gas (GC) y/o cromatogramas en capa fina (TLC). En muchos casos, se llevaron a cabo caracterizaciones combinadas HPLC/MS o GC/MS. Si no se especifica lo contrario, en la caracterización MS se indica en general el número de masa (m/e , m/z) del pico del ión molecular observado (M) o de un ión relacionado tal como el ión molecular protonado ($M+H = M+1$) o el ión molecular desprotonado ($M-H = M-1$), que se formó dependiendo del método de ionización utilizado, y el método de ionización (DCI, EI⁺, ESI⁺, ESI). En la caracterización NMR, se indica el desplazamiento químico δ (en ppm) de las señales, su multiplicidad (s: singulete, d: doblete, t: triplete, m: multiplete, b: señal ancha) y el número de átomos de hidrógeno (H). En la caracterización HPLC, se indican el método HPLC empleado y el tiempo de retención R_t (en min). La detección en la caracterización HPLC se llevó a cabo mediante la absorción UV a 220 nm y 254 nm. En la caracterización TLC, que se llevó a cabo en placas de gel de sílice, se indican la fase móvil y el valor R_f .
- 25
- 30

Métodos de HPLC

35 Método LC1

Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 μ m

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min, luego 5% A + 95% B durante 1,0 min; caudal: 1 ml/min

Método LC2

40 Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 μ m

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5 %B a 5% A + 95% B en 3,7 min; caudal: 1 ml/min

Método LC3

Columna: Interchrom 33×2 mm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,08%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC4

Columna: Uptisphere ODB 33×2 mm, 4 µm

- 5 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC5

Columna: Uptisphere ODB 33×2 mm, 4 µm

- 10 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min, luego a 95% A + 5% B en 0,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC6

Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

Eluyente: eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min; caudal: 1 ml/min

- 15 Método LC7

Columna: Merck Purospher 55×2 mm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 5,0 min, luego 5% A + 95% B durante 2,0 min; caudal: 1 ml/min

Método LC8

- 20 Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min; luego 5% A + 95% B durante 0,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC9

Columna: YMC JSphere 33×2,1 mm

- 25 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min, luego 5% A + 95% B durante 0,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC10

Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

- 30 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min, luego 5% A + 95% B durante 0,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC11

Columna: Merck Purospher 55×2 mm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 7,0 min; caudal: 1 ml/min

- 35 Método LC12

Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min; luego 5% A + 95% B durante 0,5 min; caudal: 1 ml/min

Método LC13

- 40 Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min; luego 5% A + 95% B durante 1,9 min; caudal: 1 ml/min

Método LC14

Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

- 5 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,0 min; luego 5% A + 95% B durante 1,0 min; caudal: 1 ml/min

Método LC15

Columna: YMC JSphere 33×2 mm, 4 µm

- 10 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 3,4 min; luego 5% A + 95% B durante 1,0 min; caudal: 1 ml/min

Método LC16

Columna: YMC JSphere ODS H80 20×2 mm, 4 µm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo;

- 15 gradiente: de 96% A + 4% B a 5% A + 95% B en 2,0 min; luego 5% A + 95% B durante 0,4 min; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30°C

Método LC17

Columna: YMC JSphere 33×2,1 mm, 4 µm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,05%; gradiente: de 95% A + 5% B a 5% A + 95% B en 2,5 min, luego 5% A + 95% B durante 1,0 min; caudal: 1 ml/min

- 20 Método LC18

Columna: XBridge MSC18 30×4,6 mm, 3,5 µm

Eluyente: eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 95% A + 5% B durante 1 min, luego de 95% A + 5% B a 100% B en 8 min, luego 100% B durante 3 min; caudal: 1 ml/min

Método LC19

- 25 Columna: Kromasil C18 50×2,1 mm, 3,5 µm

Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 95% A + 5% B durante 1 min, luego de 95% A + 5% B a 100% B en 19 min, luego 100% B durante 3 min; caudal: 1 ml/min

Método LC20

Columna: Acquity BEH C18 50×2,1 mm, 1,7 µm

- 30 Eluyente: eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: de 95% A + 5% B a 100% B en 3 min; caudal: 1 ml/min

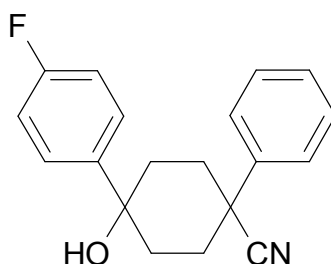
Método LC21

Columna: Kromasil C18 50×2,1 mm, 3,5 µm

- 35 Eluyente: eluyente A: agua + acetato de amonio (5 mM) + 3 % acetonitrilo, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 100 % A durante 5,5 min, luego de 100% A a 100% B en 1,5 min, luego 100% B durante 3 min; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 40°C

Ejemplo 1

4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



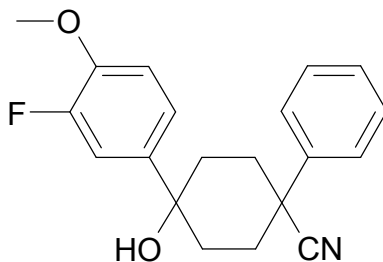
Se disolvieron 8,8 g de 1-bromo-4-fluorobenceno en 50 ml de THF seco en un matraz de dos cuellos seco en atmósfera de argón, se enfrió hasta -70°C , y se añadieron lentamente 32,2 ml de disolución de n-butil-litio (1,55 M en n-hexano) gota a gota de modo que la temperatura interna no superara -65°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -70°C . Después se añadieron lentamente y gota a gota 10,0 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en la forma de una suspensión en 50 ml de THF de modo que la temperatura interna no superara -65°C . La disolución de reacción se agitó a 70°C durante 1 h más y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua con hielo, se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto, un aceite marrón, se cristalizó a partir de tolueno. Se obtuvieron 13,8 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 296

HPLC (Método LC1): Rt 2,21 min

Ejemplo 2

4-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

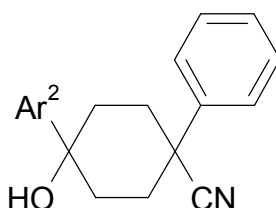


En atmósfera de argón, se disolvieron 15 ml de disolución de bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilmagnesio (0,5 M en THF) en 15 ml de THF seco en un matraz de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo, y luego se añadieron lentamente y gota a gota 1,5 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en la forma de una suspensión en 10 ml de THF a temperatura ambiente. En el transcurso, se formó un precipitado. La disolución de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, después se añadió a agua con hielo, se trató con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (HEP/EA 2:1) sobre gel de sílice. Se obtuvieron 950 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 326

HPLC (Método LC1): Rt 2,13 min

Según los procedimientos de preparación descritos en los Ejemplos 1 y 2, los 4-(hetero)aril-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilos de la fórmula VIIIa enumerados en la Tabla 1 se prepararon por reacción del correspondiente bromo(hetero)aromático con n-butil-litio y 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo o por reacción del correspondiente haluro de (hetero)arilmagnesio con 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo.



VIIIa

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula VIIIa.

Ejemplo	Ar ²	Preparación (1)	MS	HPLC (Rt [min], Método)
3	3-fluorofenilo	a	296 ESI+	
4	2,3-difluorofenilo	a	313 EI+	
5	2,4-difluorofenilo	a	313 EI+	
6	3,4-difluorofenilo	a	313 EI+	
7	3,5-difluorofenilo	a	313 ESI+	2,34 LC2
8	2,4,6-trifluorofenilo	a	332 ESI+	1,84 LC1
9	2,3,4-trifluorofenilo	a	332 ESI+	1,89 LC1
10	3-fluoro-4-metilfenilo	a	310 ESI+	2,38 LC1
11	4-trifluorometilfenilo	a	346 ESI+	2,59 LC1
12	3-trifluorometilfenilo	a	346 DCI	
13	2-fluoro-4-trifluorometilfenilo	a	364 ESI+	2,38 LC1
14	4-cloro-3-trifluorometilfenilo	a	378 ESI-	2,32 LC3
15	4-fluoronaftalen-1-ilo	a	346 ESI+	2,90 LC1
16	2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilo	a	356 EI+	
17	4-bromofenilo-	a	356 EI+	
18	4-clorofenilo	a	311 ESI-	2,16 LC4
19	3-clorofenilo	a	312 ESI+	
20	3,4-diclorofenilo	a	345 ESI-	2,29 LC3
21	4-metoxifenilo	a	308 ESI+	
22	3-metoxifenilo	a	308 ESI-	2,04 LC3
23	2-metoxifenilo	a	308 ESI-	2,10 LC3
24	fenilo	a	276 ESI-	2,02 LC3
26	naftalen-2-ilo	a	328 ESI+	2,58 LC1
27	quinolin-6-ilo	a	329 ESI+	1,10 LC1
28	isoquinolin-4-ilo	a	329 ESI+	1,19 LC1
29	isoquinolin-5-ilo	a	329 ESI+	1,18 LC1
30	quinolin-3-ilo	a	329 ESI+	1,33 LC1
31	6-fluoropiridin-3-ilo	a	296 ESI+	1,78 LC1

Ejemplo	Ar ²	Preparación (1)	MS	HPLC (Rt [min], Método)
32	2-bromo-5-fluoropiridin-4-ilo	a (2)	376 ESI+	2,10 LC1
33	3-fluoropiridin-4-ilo	a	297 ESI+	1,31 LC1
34	5-cloropiridin-2-ilo	a	312 ESI+	1,82 LC1
35	6-metoxipiridin-3-ilo	a	309 ESI+	1,82 LC1
36	tiofen-2-ilo	b	284 ESI+	2,13 LC1
37	tiofen-3-ilo	b	284 ESI+	2,14 LC1
38	benzo[1,3]dioxol-5-ilo	b	322 ESI+	2,09 LC1
39	2,4-dimetoxifenilo	b	338 ESI+	2,25 LC1

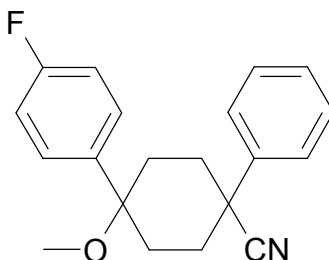
(1) a = preparación según el Ejemplo 1

b = preparación según el Ejemplo 2; en el Ejemplo 36 que usa cloruro de 2-tienil-magnesio; en el Ejemplo 37 que usa yoduro de 3-tienilmagnesio; en el Ejemplo 38 que usa cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-il magnesio; en el Ejemplo 39 que usa bromuro de 2,4-dimetoxifenilmagnesio;

- 5 (2) el material de partida no fue 2,4-dibromo-5-fluoropiridina, sino 2-bromo-5-fluoropiridina

Ejemplo 40

4-(4-Fluorofenil)-4-metoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



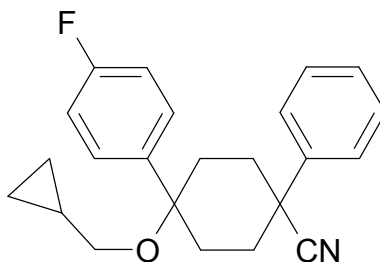
- 10 Se disolvieron 300 mg de 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 2,5 ml de DMF seca en un matraz que había sido secado y lavado con argón, se trató en argón con 73 mg de hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron lentamente y gota a gota 0,14 ml de yodometano en argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se trató con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto, un aceite marrón, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando HEP/EA (2:1). Se obtuvieron 290 mg del compuesto del título como un sólido blanco amorfo.
- 15

MS(ESI⁺): 310

HPLC (Método LC1): Rt 2,04 min

Ejemplo 41

4-Ciclopropilmetoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 500 mg de 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se trató con 190 mg de hidróxido de potasio y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron lentamente y gota a gota 0,17 ml de bromometilciclopropano. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, se trató con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto, un aceite claro, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando HEP/EA (2:1). Se obtuvieron 510 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 350

Según los procedimientos de preparación descritos en los Ejemplos 40 y 41, los 4-(hetero)aril-4-(alcoxi pcionalmente sustituido)-1-fenilciclohexanocarbonitrilos de la fórmula Xa mencionados en la Tabla 2 se prepararon por reacción de los correspondientes 4-(hetero)aril-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilos con el correspondiente alquilhaluro opcionalmente sustituido de hidruro de sodio o de hidróxido de potasio.

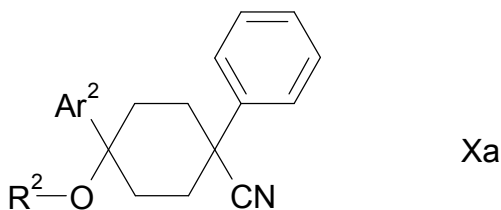


Tabla 2. Compuestos de ejemplo de la fórmula Xa.

Ejemplo	Ar ²	R ²	Preparación (1)	MS	HPLC (Rt Método) [min],
42	3-fluorofenilo	metilo	a	310 DCI	
43	2,3-difluorofenilo	metilo	a	328 ESI ⁺	2,46 LC1
44	2,4-difluorofenilo	metilo	a	328 ESI ⁺	
45	3,4-difluorofenilo	metilo	a	328 EI ⁺	
46	3,5-difluorofenilo	metilo	a	328 ESI ⁺	2,54 LC1
47	2,4,6-trifluorofenilo	metilo	a	346 ESI ⁺	
48	2,3,4-trifluorofenilo	metilo	a	346 ESI ⁺	2,54 LC1
49	4-trifluorometilfenilo	metilo	a	360 ESI ⁺	2,60 LC1
50	3-trifluorometilfenilo	metilo	a	360 EI ⁺	
51	4-fluoronaftalen-1-ilo	metilo	a	360 ESI ⁺	2,43 LC1
52	2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilo	metilo	a	372 ESI ⁺	2,03 LC1
53	4-metoxifenilo	metilo	a	321 ESI ⁻	2,27 LC5
54	3-metoxifenilo	metilo	a	321 ESI ⁻	2,28 LC6
55	2-metoxifenilo	metilo	a	321 ESI ⁻	2,29 LC3
56	3-fluoro-4-metoxifenilo	metilo	a	340 ESI ⁺	
57	2,4-dimetoxifenilo	metilo	a	352 ESI ⁺	2,48 LC1

Ejemplo	Ar ²	R2	Preparación (1)	MS	HPLC (Rt Método) [min],
58	benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo	a	336 ESI+	2,13 LC1
59	fenilo	metilo	a	290 ESI-	2,31 LC3
61	6-fluoropiridin-3-ilo	metilo	a	311 ESI+	2,33 LC1
62	2-bromo-5-fluoropiridin-4-ilo	metilo	a	389 ESI+	1,97 LC1
63	3-fluoropiridin-4-ilo	metilo	a	311 ESI+	1,60 LC1
64	6-metoxipiridin-3-ilo	metilo	a	323 ESI+	2,22 LC1
65	tiofen-2-ilo	metilo	a	298 EI+	
66	4-fluorofenilo	etilo	a	324 ESI+	2,62 LC1
67	2-bromo-5-fluoropiridin-4-ilo	etilo	a	403 ESI+	2,12 LC1
68	3-fluoropiridin-4-ilo	etilo	a	325 ESI+	1,86 LC1
69	6-fluoropiridin-3-ilo	etilo	a	325 ESI+	1,86 LC1
70	6-metoxipiridin-3-ilo	etilo	a	337 ESI+	
71	4-fluorofenilo	alilo	a	336 DCI	
72	4-fluorofenilo	n-butilo	b	352 ESI+	2,92 LC1
73	4-fluorofenilo	3-metilbutilo	b	366 ESI+	3,08 LC1
75	4-fluorofenilo	4,4,4-trifluorobutilo	b	406 ESI+	2,56 LC1
76	4-fluorofenilo	2,2,2-trifluoroetilo	b	378 ESI+	
77	4-fluorofenilo	n-propilo	b	338 EI+	
78	4-bromofenilo	n-propilo	b	399 ESI+	2,58 LC1
79	2,3,4-trifluorofenilo	n-propilo	b	374 ESI+	2,41 LC1
80	2,4,6-trifluorofenilo	n-propilo	b	374 EI+	
81	4-bromofenilo	ciclopropilmetilo	b	410 ESI+	1,97 LC1
82	2,3,4-trifluorofenilo	ciclopropilmetilo	b	386 ESI+	2,72 LC1
83	quinolin-3-ilo	ciclopropilmetilo	b	383 ESI+	1,56 LC1

Ejemplo	Ar ²	R ²	Preparación (1)	MS	HPLC (Rt Método) [min],
84	isoquinolin-4-ilo	ciclopropilmetilo	b	383 ESI+	1,49 LC1
85	isoquinolin-5-ilo	ciclopropilmetilo	b	383 ESI+	1,46 LC1
86	quinolin-6-ilo	ciclopropilmetilo	b	383 ESI+	2,05 LC1
87	6-metoxipiridin-3-ilo	ciclopropilmetilo	b	363 ESI+	2,01 LC1
88	5-cloropiridin-2-ilo	ciclopropilmetilo	b	366 ESI+	2,39 LC1
89	2-bromo-5-fluoropiridin-4-ilo	ciclopropilmetilo	b	429 ESI+	2,19 LC1
90	3-fluoropiridin-4-ilo	ciclopropilmetilo	b	351 ESI+	1,84 LC1
91	6-fluoropiridin-3-ilo	ciclopropilmetilo	b	351 ESI+	1,97 LC1

(1) a = preparación según el Ejemplo 40

b = preparación según el Ejemplo 41

Se emplearon como agentes alquilantes los siguientes haluros de alquilo:

R² = metilo: yodometano

5 R² = etilo: bromoetano

R² = alilo: 1-bromoprop-2-eno

R² = n-butilo: 1-bromobutano

R² = 3-metilbutilo: 1-bromo-3-metilbutano

R² = 4,4,4-trifluorobutilo: 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano

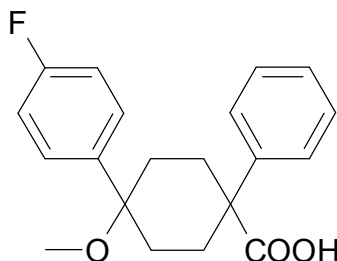
10 R² = 2,2,2-trifluoroetilo: 1-bromo-2,2,2-trifluoroetano

R² = n-propilo: 1-bromopropano

R² = ciclopropilmetilo: bromometilciclopropano

Ejemplo 92

Ácido 4-(4-fluorofenil)-4-metoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 500 mg de 4-(4-fluorofenil)-4-metoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 30 ml de etilenglicol y se añadieron 272 mg de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se agitó luego a 200°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con MTB. La fase acuosa se acidificó hasta pH = 1 con ácido clorhídrico 2 N. El producto bruto precipitado se separó por filtración con succión y se disolvió en un poco de tolueno caliente. Los cristales depositados durante el enfriamiento se separaron por filtración con succión y se secaron. Se obtuvieron 450 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI-): 327

HPLC (Método LC9): Rt 2,22 min

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 92, los ácidos 4-(hetero)aril-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ic mencionada en la Tabla 3 se prepararon a partir del correspondiente 4-(hetero)aril-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo por reacción con hidróxido de potasio.

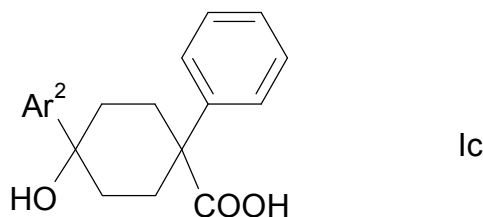
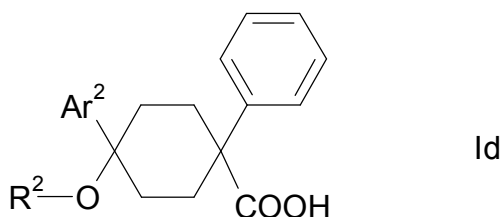


Tabla 3. Compuestos de ejemplo de la fórmula Ic.

Ejemplo	Ar ²	MS	HPLC (Rt [min], Método)
93	4-fluorofenilo	313 ESI-	1,70 LC3
94	2,3-difluorofenilo	331 ESI-	1,96 LC6
95	2,4-difluorofenilo	331 ESI-	1,97 LC6
96	3,4-difluorofenilo	331 ESI-	1,94 LC6
97	3,5-difluorofenilo	331 ESI-	1,97 LC6
98	2,4,6-trifluorofenilo	349 ESI-	2,32 LC6
99	2,3,4-trifluorofenilo	351 ESI+	2,06 LC1
100	3-fluoro-4-metilfenilo	329 ESI+	2,42 LC1
101	4-trifluorometilfenilo	363 ESI-	2,14 LC6
102	3-trifluorometilfenilo	363 ESI-	2,17 LC6
103	2-fluoro-4-trifluorometilfenilo	383 ESI+	2,34 LC1
104	4-cloro-3-trifluorometilfenilo	397 ESI-	2,29 LC6
105	4-bromofenilo	373 ESI-	2,12 LC6
106	4-clorofenilo	329 ESI-	2,11 LC3
107	3,4-diclorofenilo	364 ESI-	1,92 LC3
108	2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilo	375 ESI-	2,11 LC6
109	benzo[1,3]dioxol-5-ilo	339 ESI-	1,84 LC6

Ejemplo	Ar ²	MS	HPLC (Rt [min], Método)
110	4-metoxifenilo	325 ESI-	1,81 LC3
111	3-metoxifenilo	325 ESI-	1,89 LC6
112	2-metoxifenilo	327 ESI+	3,50 LC7
113	2,4-dimetoxifenilo	355 ESI-	2,16 LC6
114	3-fluoro-4-metoxifenilo	379 DCI, M+Cl	
115	fenilo	295 ESI-	1,92 LC6
116	naftalen-1-ilo	345 ESI-	2,26 LC3
117	tiofen-3-ilo	303 ESI+	2,42 LC1
118	6-metoxipiridin-3-ilo	328 ESI+	1,34 LC1

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 92, los ácidos 4-(hetero)aril-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Id enumerada en la Tabla 4 se prepararon a partir del correspondiente 4-(hetero)aril-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo por reacción con hidróxido de potasio.



5

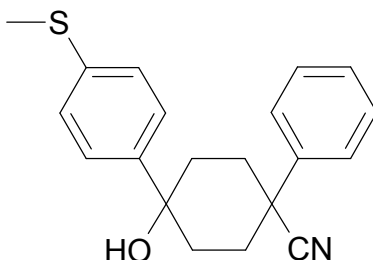
Tabla 4. Compuestos de ejemplo de la fórmula Id.

Ejemplo	Ar ²	R2	MS	HPLC (Rt [min], Método)
119	3-fluorofenilo	metilo	327 ESI-	2,22 LC6
120	2,3-difluorofenilo	metilo	345 ESI-	2,29 LC6
121	3,4-difluorofenilo	metilo	345 ESI-	2,26 LC9
122	3,5-difluorofenilo	metilo	345 ESI-	2,27 LC9
123	3-fluoro-4-metilfenilo	metilo	341 ESI-	2,38 LC6
124	4-trifluorometilfenilo	metilo	377 ESI-	2,41 LC9
125	3-trifluorometilfenilo	metilo	377 ESI-	2,40 LC9
126	2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilo	metilo	389 ESI-	2,38 LC6
127	3-clorofenilo	metilo	345 ESI+	4,31 LC11
128	4-metoxifenilo	metilo	339 ESI-	2,14 LC6
129	3-metoxifenilo	metilo	341 ESI+	4,11 LC11

Ejemplo	Ar ²	R2	MS	HPLC (Rt [min], Método)
130	2-metoxifenilo	metilo	341 ESI+	
131	3-fluoro-4-metoxifenilo	metilo	357 ESI-	2,12 LC9
132	2,4-dimetoxifenilo	metilo	369 ESI-	1,95 LC9
133	benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo	353 ESI-	1,84 LC9
134	fenilo	metilo	309 ESI-	2,45 LC9
136	quinolin-3-ilo	metilo	360 ESI-	1,19 LC9
137	5-cloropiridin-2-ilo	metilo	346 ESI+	1,79 LC9
138	3-fluoropiridin-4-ilo	metilo	330 ESI+	1,33 LC1
139	6-metoxipiridin-3-ilo	metilo	342 ESI+	1,63 LC9
140	tiofen-2-ilo	metilo	315 ESI-	1,92 LC9
141	4-fluorofenilo	etilo	341 ESI-	2,37 LC9
142	3-fluoropiridin-4-ilo	etilo	344 ESI+	3,01 LC1
143	6-metoxipiridin-3-ilo	etilo	356 ESI+	1,56 LC1
144	4-fluorofenilo	alilo	355 DCI	
145	4-fluorofenilo	n-butilo	369 ESI-	2,64 LC9
146	4-fluorofenilo	3-metilbutilo	385 EI+	
147	4-fluorofenilo	4,4,4-trifluorobutilo	423 ESI-	2,59 LC9
148	4-fluorofenilo	n-propilo	355 ESI-	2,57 LC9
149	4-bromofenilo	n-propilo	418 ESI+	2,14 LC6
150	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo-	367 ESI-	2,50 LC9
151	4-bromofenilo	ciclopropilmetilo	430 ESI+	2,69 LC9
152	quinolin-3-ilo	ciclopropilmetilo	402 ESI+	1,13 LC1
153	isoquinolin-4-ilo	ciclopropilmetilo	402 ESI+	1,33 LC1
154	isoquinolin-5-ilo	ciclopropilmetilo	402 ESI+	1,33 LC1
155	quinolin-6-ilo	ciclopropilmetilo	402 ESI+	1,26 LC1
156	6-metoxipiridin-3-ilo	ciclopropilmetilo	382 ESI+	1,69 LC1
157	6-cloropiridin-3-ilo	ciclopropilmetilo	386 ESI+	2,01 LC1
158	3-fluoropiridin-4-ilo	ciclopropilmetilo	370 ESI+	1,53 LC1

Ejemplo 160

4-Hidroxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



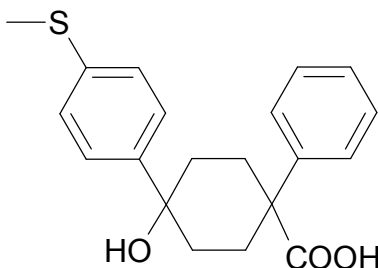
- 5 Se disolvieron 5,10 g de 4-bromotioanisol en 50 ml de THF seco y se añadieron gota a gota 9,29 ml de una disolución de n-butil-litio (2,7 M en HEP) a una temperatura entre 65°C y -70°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -70°C. Después se añadió gota a gota una disolución de 5,00 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 30 ml de THF a esta temperatura, y la mezcla se agitó durante 10 min a -70°C y 26 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se vertió en 400 g de hielo, 100 ml de un ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con 200 ml de DCM cada vez. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y el
- 10 disolvente se separó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice con EA/HEP (1:2) proporcionó 5,96 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS (DCI): 324

TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,24

Ejemplo 161

- 15 Ácido 4-hidroxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico



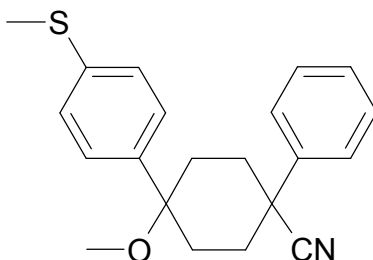
Se hicieron reaccionar 262 mg de 4-hidroxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo con hidróxido de potasio según el procedimiento descrito en el Ejemplo 92. Se obtuvieron 99 mg del compuesto del título como un sólido blanco amorfo.

- 20 MS (ESI-): 342

TLC (DIP/ácido acético al 2%): R_f 0,12

Ejemplo 162

4-Metoxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



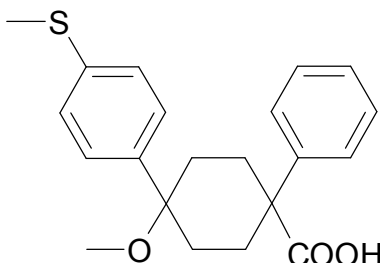
- 25 Se hicieron reaccionar 1,50 g de 4-hidroxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo con yodometano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 40. Se obtuvieron 1,19 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS (DCI): 338

TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,47

Ejemplo 163

Ácido 4-metoxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico



5

Se disolvieron 1,19 g de 4-metoxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 30 ml de etilenglicol y se añadieron 1,98 g de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó a 200°C durante 5 h. Después de enfriar, se diluyó a 0°C con 150 ml de disolución al 5% de hidrógeno sulfato y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice con EA/HEP (1:2) proporcionó 720 mg del compuesto del título como un sólido blanco amorfo.

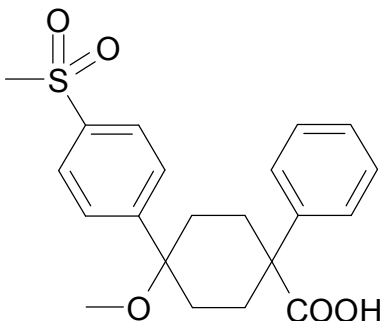
10

MS (DCI): 356

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,31

Ejemplo 164

Ácido 4-metoxi-4-(4-metanosulfonilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico



15

Se disolvieron 690 mg de ácido 4-metoxi-4-(4-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico en 30 ml de DCM y 865 mg de ácido 3-cloroperbenzoico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y 40 min. Se añadieron luego 60 ml de disolución saturada acuosa de sulfito de sodio, la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se ajustó hasta pH = 3 con disolución saturada acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 100 ml de DCM cada vez. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice con MTP proporcionó 464 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

20

MS (ESI-): 388

TLC (MTB/HEP 1:1): R_f 0,12

25

Los ácidos 4-(fenilo sustituido)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarboxílicos y 4-(fenilo sustituido)-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Id mencionados en la Tabla 5 se prepararon según los procedimientos de preparación descritos en los Ejemplos 160 a 164. En la preparación de los compuestos en los que R² es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, la alquilación se llevo a cabo como se describió en el Ejemplo 40, usando éter dimetilico de etilenglicol como el disolvente en lugar de DMF y empleando los siguientes agentes alquilantes: R² = metilo: yodometano; R² = etilo: bromoetano; R² = n-propilo: 1-bromopropano; R² = ciclopropilmetilo: bromometilciclopropano.

30

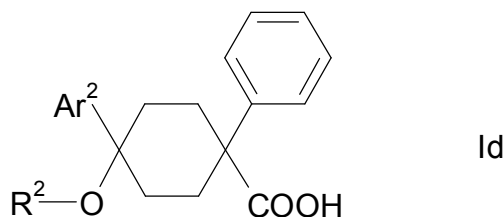


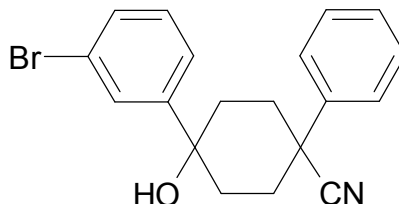
Tabla 5. Compuestos de ejemplo de la fórmula Id.

Ejemplo	Ar ²	R ₂	MS	TLC (R _f) (1)
165	3-metilsulfanilfenilo	hidrógeno	342 ESI-	0,40 a
166	2-metilsulfanilfenilo	hidrógeno	342 ESI-	0,60 a
167	3-metanosulfonilfenilo	etilo	402 ESI-	0,26b
168	3-metanosulfonilfenilo	n-propilo	416 ESI-	0,36b
169	3-metanosulfonilfenilo	ciclopropilmetilo	428 ESI-	0,30b
170	4-metanosulfonilfenilo	n-propilo	416 ESI-	0,33b
171	4-metanosulfonilfenilo	ciclopropilmetilo	428 ESI-	0,27b
172	2-metanosulfonilfenilo	metilo	388 ESI-	0,21b
173	2-metanosulfonilfenilo	etilo	402 ESI-	0,37b
174	2-metanosulfonilfenilo	n-propilo	416 ESI-	0,43b
175	2-metanosulfonilfenilo	ciclopropilmetilo	428 ESI-	0,47b
176	4-metanosulfonilfenilo	hidrógeno	374 ESI-	0,56c
177	3-metanosulfonilfenilo	hidrógeno	374 ESI-	0,53c
178	2-metanosulfonilfenilo	hidrógeno	374 ESI-	0,26c

(1) fase móvil de la caracterización TLC: a = EA; b = DIP/ácido acético al 2%; c = EA/ácido acético al 2%

Ejemplo 179

5 4-(3-Bromofenil)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



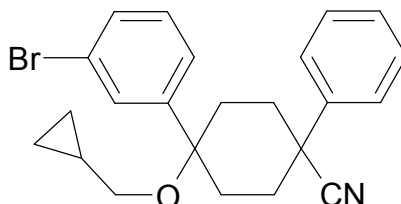
Se disolvieron 8,00 g de 1,3-dibromobenceno en 200 ml de éter dietílico seco y se añadieron gota a gota 22,61 ml de una disolución de n-butil-litio (1,5 M en n-hexano) a una temperatura entre 0°C y 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0°C. Después, se inyectó una disolución de 6,76 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 70 ml de THF seco a 70°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió luego en 200 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno sulfato de sodio, y las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 200 ml de EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El

residuo se agitó con 70 ml de HEP. Se obtuvieron 7,50 g del compuesto del título como un sólido resinoso parcialmente cristalizante.

TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0,36

Ejemplo 180

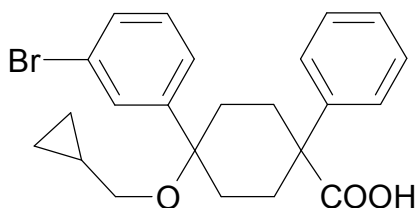
5 4-(3-Bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4(3-bromofenil)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y bromometilciclopropano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 41.

Ejemplo 181

10 Ácido 4-(3-bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



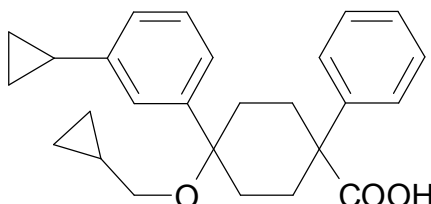
Se suspendieron 2,3 g de 4-(3-bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de etilenglicol, se añadieron 0,94 g de hidróxido de potasio y la mezcla se calentó durante 4 h a 195°C. La mezcla de reacción se dejó luego reposar durante 16 h a temperatura ambiente, se vertió en 100 ml de agua y se ajustó hasta pH = 3 con disolución saturada acuosa de hidrógeno sulfato de sodio. El producto precipitado se separó por filtración con succión y se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters XTerra MS C₁₈ prep, 200×50 mm, 10 µm; eluyente A: agua + TFA al 0,2%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente y caudal: 90% A + 10% B y 50 ml/min durante 2,2 min, luego a 90% A + 10% B y 150 ml/min en 1,3 min, luego 90% A + 10% B y 150 ml/min durante 0,5 min, luego hasta 80% A + 20% B y 150 ml/min en 0,5 min, luego hasta 5% A + 95% B y 150 ml/min en 19,5 min, luego 5% A + 95% B y 150 ml/min durante 6 min, luego hasta 90% A + 10% B y 150 ml/min en 1 min, luego 90% A + 10% B y 150 ml/min durante 4 min). Se obtuvieron 215 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS (ESI-): 429

TLC (MTB): Rf 0,67

Ejemplo 182

25 Ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(3-ciclopropilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se calentaron 190 mg de ácido 4-(3-bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico, 57 mg de ácido ciclopropilborónico, 12,4 mg de triciclohexilfosfina, 4,97 mg de acetato de paladio (II) y 376 mg de fosfato de potasio (K₃PO₄) durante 4 h a 100°C en 10 ml de tolueno y 1 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se calentó a 100°C durante otras 3 horas. Se diluyó entonces con 50 ml de EA y se lavó dos veces con 20 ml cada vez de disolución saturada acuosa de hidrógeno sulfato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por medio

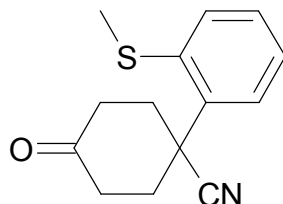
de HPLC preparativa (columna: Waters XTerra MS C₁₈, 100×30 mm, 5 µm; eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 30 ml/min; gradiente: 90% A + 10% B durante 2,5 min, luego a 75% A + 25% B en 0,5 min, luego a 25% A + 75 %B en 11 min, luego a 5% A + 95% B en 1 min, luego a 90% A + 10% B en 2, min). Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

5 MS (ESI⁻): 390

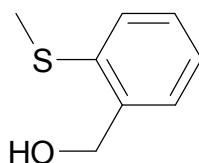
TLC (DIP): R_f 0,22

Ejemplo 183

1-(2-Metilsulfanilfenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo



10 a) (2-Metilsulfanilfenil)metanol

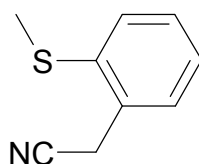


Se disolvieron 5 g de ácido 2-metilsulfanilbenzoico en 50 ml de tolueno, se trató en porciones a 20°C con 14,5 ml de una disolución de dihidrobis(2-metoxi-etoxi)aluminato de sodio (Red-Al[®]; al 65% en tolueno) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 4,6 g del compuesto del título bruto como un aceite marrón.

15

MS(ESI⁺): 155

b) (2-Metilsulfanilfenil)acetonitrilo



Se disolvieron 4,6 g de (2-metilsulfanilfenil)metanol en 50 ml de tolueno, se trató a 10°C en porciones con 3,2 ml de cloruro de tionilo y se calentó durante 3 h a reflujo. Después de enfriar hasta 20°C, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El aceite marrón obtenido (4,68 g) se absorbió en 20 ml de acetonitrilo seco y la disolución se trató con 0,45 ml de 18-corona-6-éter y 2,25 g de cianuro de potasio (cf. Böhme et al., J. Med. Chem. 45, 3094 - 3102 (2002)). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 20°C y luego se trató con 150 ml de DCM. El precipitado blanco que se depositó se separó por filtración. El filtrado se lavó dos veces con 50 ml de agua cada vez, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío (105°C, 1 mm Hg). Se obtuvieron 3,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

25

MS(ESI⁺): 164

c) 1-(2-Metilsulfanilfenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo

Se añadieron gota a gota 3,05 g de (2-metilsulfanilfenil)acetonitrilo a una mezcla de 3,3 ml de disolución de metilato de sodio al 30% en MOH y 10 ml de THF seco, y se agitó durante 1 h a 20°C. Se añadieron luego 1,69 ml de acrilato de metilo a 20°C y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico frío 2N y se extrajo tres veces con 100 ml de DCM cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua y 100 ml de disolución de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo (4,7 g) se disolvió en 10 ml de sulfóxido de dimetilo, se añadieron 1,5 g de cloruro de sodio y la mezcla se calentó durante 5 h a 180°C. Después de enfriar, se añadieron 150 ml de

35

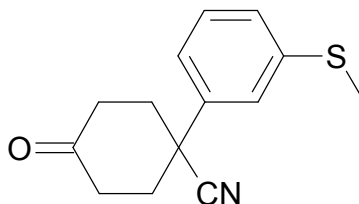
EA y la mezcla se lavó tres veces con 100 ml de agua cada vez. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título.

MS(ESI⁺): 245.09

5 HPLC (Método LC1): Rt 1,53 min

Ejemplo 184

1-(3-Metilsulfanilfenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo

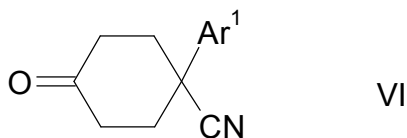


10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 a través de los intermedios (3-metilsulfanilfenil)metanol (MS (ESI⁺): 155) y (3-metilsulfanilfenil)acetonitrilo (MS (ESI⁺): 164). En la etapa c), la mezcla de reacción no se calentó a reflujo después de la adición del acrilato de metilo, sino que se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A partir de 2,9 g de (3-metilsulfanilfenil)acetonitrilo, se obtuvieron 0,85 g del compuesto del título.

MS(ESI⁺): 246.05

15 HPLC (Método LC16): Rt 1,38 min

Según el procedimiento descrito en los Ejemplos 183 y 184, el correspondiente fenilacetonitrilo sustituido se hizo reaccionar con acrilato de metilo para dar los 4-oxo-1-(fenilo sustituido)ciclohexanocarbonitrilos de la fórmula VI mencionada en la Tabla 6.



20

Tabla 6. Compuestos de ejemplo de la fórmula VI.

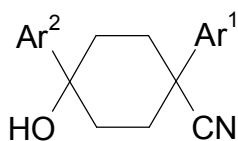
Ejemplo	Ar ¹	MS	HPLC (Rt [min], Método)
185	4-fluorofenilo	218,3 DCI	
186	3-fluorofenilo	218,05 ESI ⁺	1,29 LC16
187	2-fluorofenilo	218,15 ESI ⁺	1,23 LC16
188	4-clorofenilo		
189	3-clorofenilo		
190	4-metoxifenilo	(1)	
191	3,4-dimetoxifenilo		
192	4-trifluorometoxifenilo	284,10 ESI ⁺	1,53 LC16
193	3-trifluorometoxifenilo	284,05 ESI ⁺	1,52 LC16
194	2-trifluorometoxifenilo	284,05 ESI ⁺	1,44 LC16

Ejemplo	Ar ¹	MS	HPLC (Rt [min], Método)
195	4-metilfenilo	214,15 ESI+	1,38 LC16
196	4-metilsulfanilfenilo	246,05 ESI+	1,40 LC16

(1) ¹H-NMR (d₆-DMSO; 500 MHz): 2,38 (m, 6H), 2,68 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (sistema AB, 2H), 7,48 (sistema AB, 2H)

5

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 1, los 1-(fenilo sustituido)-4-hidroxi-4-(fenilo sustituido)ciclohexanocarbonitrilos de la fórmula VIII mencionados en la Tabla 7 se prepararon por reacción del correspondiente bromobenceno sustituido con n-butil-litio y el correspondiente 4-oxo-1-(fenilo sustituido)ciclohexanocarbonitrilo.



VIII

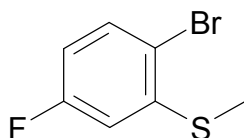
Tabla 7. Compuestos de ejemplo de la fórmula VIII.

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	MS	HPLC (Rt [min], Método)
197	4-metoxifenilo	4-fluorofenilo	308,15 ESI+	1,55 LC16
198	3-fluorofenilo	4-fluorofenilo	313,13 ESI+	2,23 LC15
199	2-fluorofenilo	4-fluorofenilo	313,13 ESI+	2,24 LC15
200	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	313,13 ESI+	1,81 LC8
201	4-metilfenilo	4-fluorofenilo	310,10 ESI+	1,64 LC16
202	4-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	324,10 ESI+, M-17	1,63 LC16
203	3-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	342,47 ESI+	2,31 LC9
204	2-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	324,05 ESI+, M-17	2,03 LC16
205	4-trifluorometoxifenilo	4-fluorofenilo	362,10 ESI+, M-17	1,73 LC16
206	3-trifluorometoxifenilo	4-fluorofenilo	362,10 ESI+, M-17	1,17 LC16
207	2-trifluorometoxifenilo	4-fluorofenilo	362,10 ESI+, M-17	1,67 LC16
208	4-fluorofenilo	2-metilsulfanil-fenilo	341,13 ESI+	1,94 LC10
209	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-metilsulfanilfenilo		
210	4-fluorofenilo	5-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	359,12 ESI+	2,41 LC15

Ejemplo 211

10

1-Bromo-4-fluoro-2-metilsulfanilbenceno



a) O-(2-Bromo-5-fluorofenil) dimetiltiocarbamato

Se agitaron 97,79 g de 2-bromo-5-fluorofenol, 106,10 g de carbonato de potasio y 77,34 g de cloruro de dimetiltiocarbamato en 580 ml de DMF durante 17 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente en 300 g de hielo en 1,9 l de agua con agitación, y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto se retiró por filtración por succión y se secó al vacío. Se obtuvieron 120,63 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MP: 83°C

MS(ESI+): 279

TLC (EA/HEP 1:4): R_f 0,44

b) Dimetiltiocarbamato de S-(2-bromo-5-fluorofenilo)

Se disolvieron 120,63 g de dimetiltiocarbamato de O-(2-bromo-5-fluorofenilo) en 480 ml de N,N-dietilanilina y se calentó durante 5 h a reflujo. La disolución de reacción se vertió lentamente en 1 kg de hielo en 1,4 l de un ácido clorhídrico 4 N con agitación y la mezcla se dejó reposar durante una noche. Se agitó luego durante 15 min y el producto se separó por filtración por succión y se secó a vacío. Se obtuvieron 104,33 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MP: 97°C

MS(ESI+): 279

TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,48

c) 2-Bromo-5-fluorotiofenol

Se disolvieron 51,30 g de dimetiltiocarbamato de S-(2-bromo-5-fluorofenilo) en 700 ml de MOH, se añadieron 494 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y la mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de enfriar, el MOH se eliminó a vacío, se añadieron 200 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 150 ml de DCM cada vez. Después, la mezcla se acidificó hasta pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo cuatro veces con 200 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 37,80 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI+): 208

TLC (EA/HEP 1:4): R_f 0,70

d) 1-Bromo-4-fluoro-2-metilsulfanilbenceno

Se disolvieron 76,61 g de 2-bromo-5-fluorotiofenol en 740 ml de DMF y se añadieron 62,23 g de carbonato de potasio. Se añadió luego gota a gota una disolución de 26,07 ml de yodometano en 130 ml de DMF a temperatura entre 3°C y 11°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3h a temperatura ambiente, luego se diluyó con 3 l de agua y se extrajo cuatro veces con 500 ml de MTB cada vez. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 72,71 g del compuesto del título como un aceite marrón pálido.

MS(ESI+): 222

TLC (HEP): R_f 0,47

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 41, los 1-(fenilo sustituido)-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-4-(fenilo sustituido)ciclohexano-carbonitrilos de la fórmula X mencionados en la Tabla 8 se prepararon por reacción del correspondiente 1-(fenilo sustituido)-4-hidroxi-4-(fenilo sustituido)-ciclohexanocarbonitrilo con hidróxido de potasio y bromometilciclopropano o 1-bromopropano como agentes alquilantes.

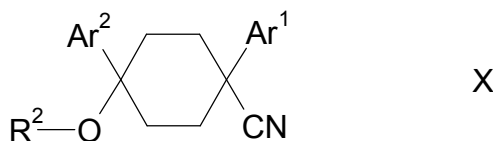


Tabla 8. Compuestos de ejemplo de la fórmula X

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	R2	MS	HPLC (Rt [min], Método)
212	3-fluorofenilo	4-fluorofenilo	metilo	296,15 ESI+, M-31	1,81 LC16
213	2-fluorofenilo	4-fluorofenilo	metilo	296,15 ESI+, M-31	1,79 LC16
214	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	367,17 ESI+	2,29 LC10
215	4-metilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	292,10 ESI+, M-31	1,90 LC16
216	4-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	metilo	324,15 ESI+, M-31	1,89 LC16
217	4-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	324,10 ESI+, M-71	2,05 LC16
218	3-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	324,10 ESI+, M-71	2,03 LC16
219	2-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	324,10 ESI+, M-71	2,04 LC16
220	4-trifluorometoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	362,10 ESI+, M-31	1,95 LC16
221	3-trifluorometoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	362,10 ESI+, M-31	1,95 LC16
222	2-trifluorometoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	362,10 ESI+, M-31	1,91 LC16
223	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	ciclopropilmetilo	342,05 ESI+	1,69 LC16
224	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	n-propilo		
225	4-fluorofenilo	2-metilsulfanilfenilo	n-propilo	383,17 ESI+	2,87 LC9
226	4-fluorofenilo	2-metilsulfanilfenilo	ciclopropilmetilo	395,17 ESI+	244 LC10
227	4-fluorofenilo	5-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	ciclopropilmetilo	413,16 ESI+	2,46 LC10

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 92, los ácidos 1-(fenilo sustituido)-4-hidroxi-4-(fenilo opcionalmente sustituido)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ib mencionados en la Tabla 9 se prepararon a partir del correspondiente 1-(fenilo sustituido)-4-hidroxi-4-(fenilo opcionalmente sustituido)ciclohexanocarbonitrilo por reacción con hidróxido de potasio.

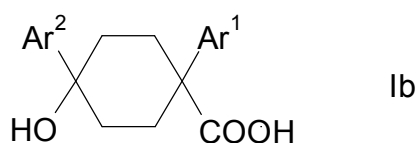


Tabla 9. Compuestos de ejemplo de la fórmula Ib.

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	MS	HPLC (Rt [min], Método)
228	4-clorofenilo	4-clorofenilo	364,06 ESI+	2,20 LC9
229	4-metoxifenilo	4-clorofenilo	360,11 ESI+	2,04 LC9
230	4-metoxifenilo	4-fluorofenilo	344,14 ESI+	1,91 LC9
231	3-clorofenilo	4-clorofenilo	364,06 ESI+	2,19 LC9
232	3,4-dimetoxifenilo	4-clorofenilo	390,12 ESI+	1,91 LC9

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 92, los ácidos 1-(fenilo sustituido)-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-4-(fenilo sustituido)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ia mencionados en la Tabla 10 se prepararon a partir del correspondiente 1-(fenilo sustituido)-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-4-(fenilo sustituido)ciclohexanocarbonitrilo por reacción con hidróxido de potasio.

5

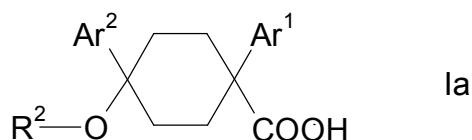


Tabla 10. Compuestos de ejemplo de la fórmula Ia.

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	R ²	MS	HPLC (Rt [min], Método)
233	4-metoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	281,21 ESI+, M-77	2,71 LC1
234	3-fluorofenilo	4-fluorofenilo	metilo	315,3 DCI	
235	2-fluorofenilo	4-fluorofenilo	metilo	346,14 ESI-	2,22 LC17
236	4-trifluoro-metoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	412,13 ESI-	2,45 LC1
237	3-trifluoro-metoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	335,23 ESI+, M-77	2,00 LC1
238	2-trifluoro-metoxifenilo	4-fluorofenilo	metilo	381,4 DCI, M-31	
239	4-metilfenilo	4-fluorofenilo	metilo	342,16 ESI-	2,30 LC17
240	4-metil-sulfanilfenilo	4-fluorofenilo	metilo	373,14 ESI-	2,38 LC17
241	4-metil-sulfanilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	414,20 ESI-	2,58 LC17
242	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	n-propilo	420,16 ESI-	2,64 LC17
243	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	ciclopropilmetilo		

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	R2	MS	HPLC (Rt [min], Método)
244	4-fluorofenilo	2-metilsulfanilfenilo	ciclopropilmetilo	414,20 ESI-	2,60 LC17
245	3-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo		
246	2-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	343,16 ESI+, M-71	2,58 LC1
247	4-fluorofenilo	5-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	ciclopropilmetilo	432,16 ESI-	2,62 LC17
248	4-fluorofenilo	5-fluoro-2-metilsulfanilfenilo	n-propilo	419,45 ESI-	2,66 LC1
249	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	386,17 ESI-	2,49 LC17
250	2-metilsulfanilfenilo	4-fluorofenilo	etilo	297,15 ESI+, M-90	2,47 LC1

Según el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 164, los ácidos 1-(fenilo sustituido)-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-4-(fenilo sustituido)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ia que comprende un sustituyente metanosulfonylo que se mencionan en la Tabla 11 se prepararon a partir del correspondiente ácido 1-(fenilo sustituido)-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-4-(fenilo sustituido)ciclohexanocarboxílico que comprende un sustituyente metilsulfanilo por oxidación con ácido 3-cloroperbenzoico.

5

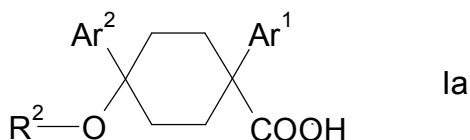


Tabla 11. Compuestos de ejemplo de la fórmula Ia.

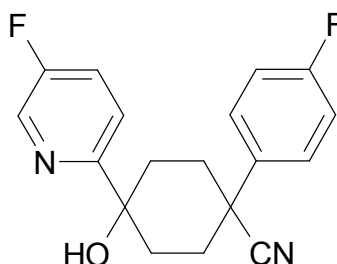
Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	R2	MS	HPLC (Rt [min], Método)
251	4-metanosulfonilfenilo	4-fluorofenilo	metilo	407,50 ESI-	2,03 LC17
252	4-metanosulfonilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	447,14 ESI-	2,11 LC1
253	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-metanosulfonilfenilo	ciclopropilmetilo	347,06 ESI+, M-117	1,87 LC1
254	4-fluorofenilo	2-metanosulfonilfenilo	ciclopropilmetilo	446,16 ESI-	2,14 LC17
255	4-fluorofenilo	2-metanosulfonilfenilo	n-propilo	434,10 ESI-	2,16 LC17
256	2-metanosulfonilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	401,65 ESI-, M-45	2,16 LC17

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	R2	MS	HPLC (Rt [min], Método)
257	3-metanosulfonilfenilo	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilo	447,62 ESI-	2,19 LC1
258	4-fluorofenilo	5-fluoro-2-metanosulfonilfenilo	ciclopropilmetilo	464,15 ESI-	2,21 LC17
259	2-metanosulfonilfenilo	4-fluorofenilo	etilo	375,67 ESI-, M-45	2,07 LC17

Ejemplo 260

cis-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y

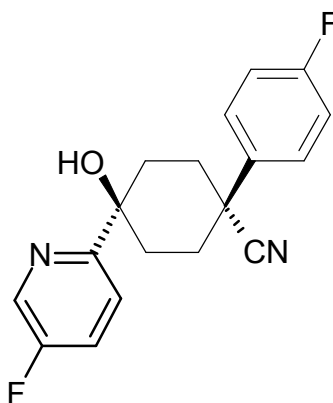
trans-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo



- 5 En un matraz de tres cuellos equipado con un septo, agitador y condensador de reflujo, que había sido secado y lavado con argón, se añadieron 25 mmol de 2-bromo-5-fluoropiridina con agitación a -15°C a 25 ml de una disolución de cloruro de isopropilmagnesio x cloruro de litio (1 M en THF; 25 mmol) enfriada hasta -15°C. La mezcla se agitó a -5°C durante 30 min; Se añadieron luego gota a gota 25 mmol de 1-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (disueltos en 50 ml de THF) a la disolución amarilla pálida del reactivo Grignard obtenida. Después de completar la
- 10 adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió luego a agua con hielo, se acidificó con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Mediante separación cromatográfica (columna ultrarrápida sobre gel de sílice; HEP/EA 3:1) se obtuvieron el producto bruto (mezcla cis/trans), 1,8 g del compuesto del título trans y 2,2 g del compuesto del título
- 15 cis.

Ejemplo 260-1

trans-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo



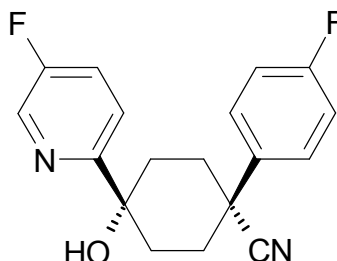
TLC (HEP/EA 1:1): R_f 0,59

MS(ESI⁺): 314

HPLC (Método LC1): Rt 1,71 min

Ejemplo 260-2

cis-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo



5

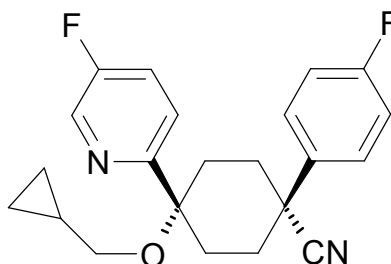
TLC (HEP/EA 1:1): R_f 0,50

MS(ESI⁺): 314

HPLC (Método LC1): Rt 1,66 min

Ejemplo 261

10 cis-4-Ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 2,1 g de cis-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo en 20 ml de DMF, se añadieron 0,4 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral) y 4,51 g de bromometilciclopropano, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió luego un equivalente de hidruro de sodio y bromometilciclopropano cada vez, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, después se trató con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Mediante la cromatografía (gel de sílice; HEP/EA 2:1) del residuo, se obtuvieron 2,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo viscoso.

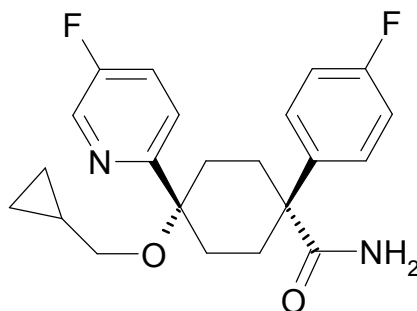
15

MS(ESI⁺): 368

20 HPLC (Método LC1): Rt 2,22 min

Ejemplo 262

cis-4-Ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxamida



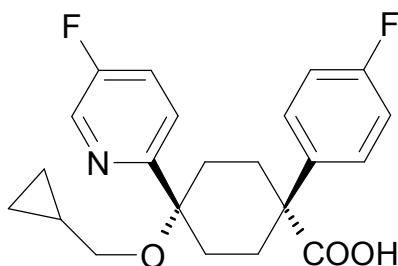
Se absorbieron 2 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo en 60 ml de MOH, se trató con 20 ml de disolución de peróxido de hidrógeno (al 30%) y 2 ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio (al 25%), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó. La cantidad principal del producto bruto amarillento obtenida (2 g) se hidrolizó sin más purificación para dar el ácido carboxílico. El compuesto del título puro se preparó a partir de una parte del producto bruto por HPLC preparativa.

MS(ESI⁺): 387

HPLC (Método LC1): Rt 1,68 min

Ejemplo 263

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxílico



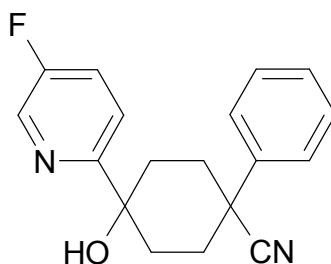
Se absorbieron 1,3 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxamida en 20 ml de MOH, se trató con 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico (al 10%) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h con agitación. Para tratamiento, se añadió agua, la mezcla se extrajo dos veces con 10 ml de EA cada vez, y se acidificó la fase acuosa hasta pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N y a su vez se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas de la extracción básica y ácida se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; HEP/EA 1:1). El producto obtenido (500 mg) se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 250 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

MS(ESI⁺): 388

HPLC (Método LC2): Rt 2,36 min

Ejemplo 264

4-(5-Fluoropiridin-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



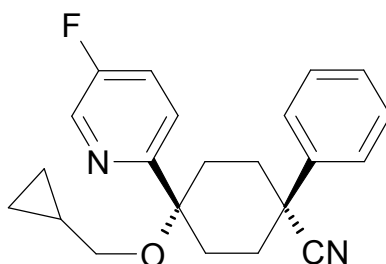
Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 260, se convirtieron 25 mmol de 2-bromo-5-fluoropiridina en reactivo Grignard y se hicieron reaccionar con 25 mmol de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (disueltos en 100 ml de THF). La separación cromatográfica del producto bruto (columna ultrarrápida sobre gel de sílice; HEP/EA 3:1) proporcionó dos fracciones principales (TLC (HEP/EA 1:1): R_f 0,58 y 0,49), que se combinaron. Se obtuvieron 6,6 g del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un aceite amarillo viscoso.

MS(ESI⁺): 296

HPLC (Método LC9): Rt 1,99 min y 2,08 min

Ejemplo 265

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



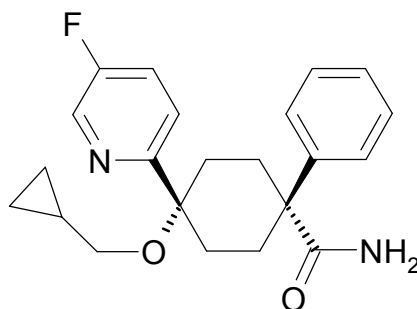
Se añadieron 6,6 g de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 50 ml de DMF, 1,7 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral) y 11 ml de bromometilciclopropano, y la reacción se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 261. Mediante la purificación cromatográfica (gel de sílice; HEP/EA 3:1) del residuo, se

MS(ESI⁺): 351

HPLC (Método LC16): Rt 1,91 min

Ejemplo 266

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida



Se absorbieron 550 mg de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de MOH, se trató con 10 ml de disolución de peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1 ml de disolución acuosa de hidróxido de potasio (al 25%), y la reacción se llevó a cabo como se describió en el Ejemplo 262. La cantidad principal del producto bruto obtenido en la forma de un sólido blanco (520 mg) se hidrolizó a ácido carboxílico sin más purificación. El compuesto del título puro se preparó a partir de una parte del producto bruto por HPLC preparativa.

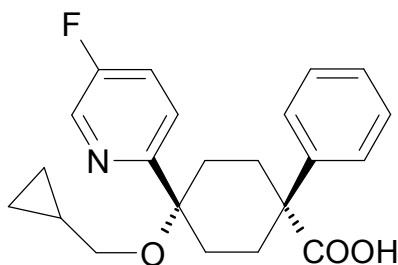
MS(ESI⁺): 369

HPLC (Método LC1): Rt 1,72 min

La estructura del compuesto se confirmó por análisis estructural de rayos X.

Ejemplo 267

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se absorbieron 500 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-fenilhexanocarboxamida en 10 ml de MOH, se trató con 2 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico (al 10%) y la reacción se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 264. Mediante la purificación cromatográfica (gel de sílice; HEP/EA 1:1) del producto bruto obtenido a partir de la extracción básica y ácida, se obtuvieron 220 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

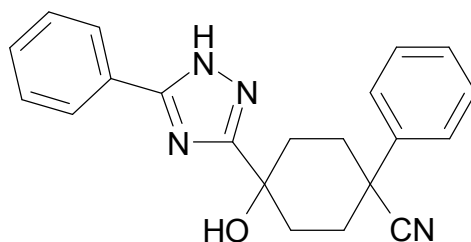
TLC (HEP/EA 1:1): Rf 0,4

MS(ESI⁺): 370

HPLC (Método LC1): Rt 1,90 min

Ejemplo 268

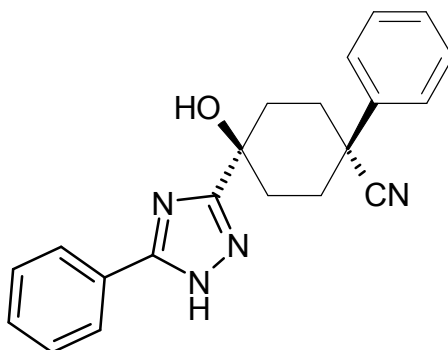
- 5 cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo



- 10 En atmósfera de argón, se disolvieron 4,5 g de 5-bromo-3-fenil-1H-[1,2,4]triazol en 40 ml de THF seco en un matraz de dos cuellos seco, enfriado hasta 70°C, y se añadieron lentamente y gota a gota 30,9 ml de disolución de n-butil-litio (1,55 M en THF) de modo que la temperatura interna no superara -65°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -70°C y después se añadió lentamente y gota a gota una suspensión de 4,0 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 30 ml de THF de modo que la temperatura interna no superara -65°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70°C, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Para tratamiento, se añadió luego a agua con hielo, se acidificó con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Mediante separación cromatográfica (columna ultrarrápida sobre gel de sílice; de HEP/EA 1:2 a EA) se obtuvieron el producto bruto (mezcla cis/trans), 0,6 g del compuesto del título trans y 1,1 g del compuesto del título cis.

Ejemplo 268-1

- 20 trans-4-Hidroxi-1-fenil-4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo

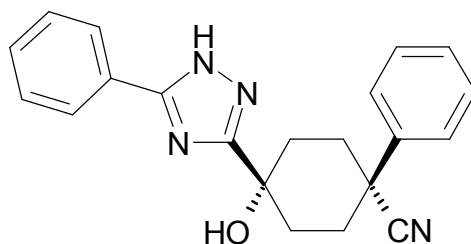


MS(ESI⁺): 345

HPLC (Método LC16): Rt 1,33 min

Ejemplo 268-2

- 25 cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo

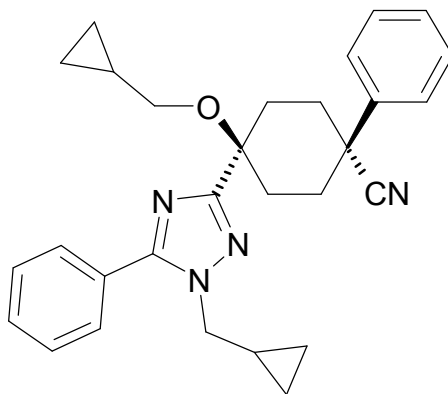


MS(ESI⁺): 345

HPLC (Método LC16): Rt 1,36 min

Ejemplo 269

5 trans-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



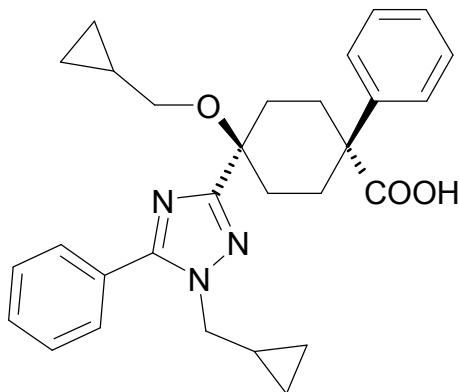
10 Se disolvieron 570 mg de trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo en 15 ml de DMF seca en un matraz que había sido secado y lavado con argón, se trató con 120 mg de hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron lentamente y gota a gota 0,32 ml de bromometilciclopropano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se trató con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 210 mg del compuesto del título.

MS(ESI⁺): 452

15 HPLC (Método LC1): Rt 2,32 min

Ejemplo 270

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



20 Se disolvieron 180 mg de trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de etilenglicol y se añadieron 66 mg de hidróxido de potasio. La mezcla de

reacción se agitó luego a 200°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con EA. La fase acuosa se acidificó hasta pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo dos veces con EA, y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente. Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título como un sólido blanco, que se recrystalizó a partir de EA.

5 MS(ESI⁺): 471

HPLC (Método LC1): Rt 1,98 min

La estructura del compuesto se confirmó por análisis estructural de rayos X.

Ejemplo 271

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y

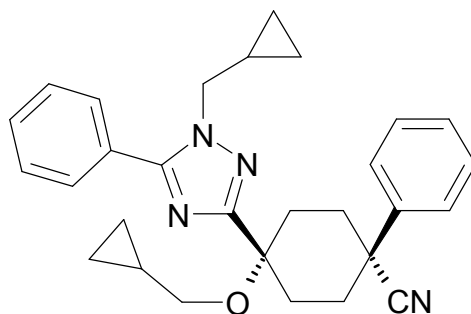
10 cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

Se obtuvieron 570 mg de cis-4-hidroxil-1-fenil-4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo en 20 ml de DMF seca en un matraz que había sido secado y lavado con argón, se trató con 250 mg de hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron lentamente y gota a gota 0,66 ml de bromometilciclopropano. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, luego se trató con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto (mezcla del derivado de 1H-[1,2,4]triazol y del derivado de 2H-[1,2,4]triazol) se separó en dos derivados de triazol isómeros por HPLC preparativa.

15

Ejemplo 271-1

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



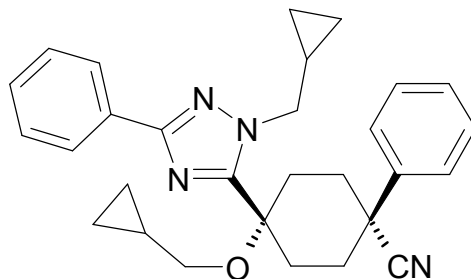
20

MS(ESI⁺): 453

HPLC (Método LC1): Rt 2,18 min

Ejemplo 271-2

cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



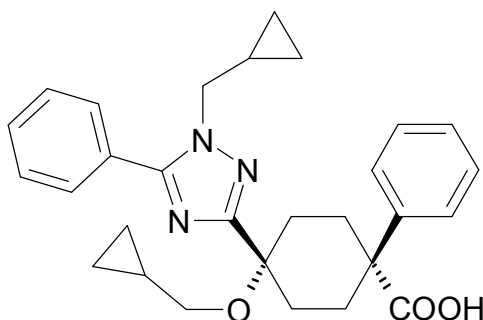
25

MS(ESI⁺): 453

HPLC (Método LC1): Rt 2,60 min

Ejemplo 272

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 970 mg de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 15 ml de etilenglicol y se añadieron 600 mg de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se agitó luego a 200°C durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trató con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EA. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó. Después de la purificación cromatográfica (gel de sílice; HEP/EA 3:2), se obtuvieron 670 mg del compuesto del título como un sólido blanco, que se recrystalizó a partir de EA.

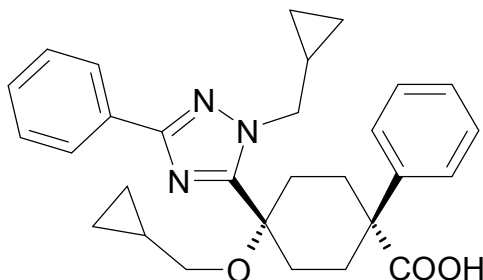
MS(ESI⁺): 472

HPLC (Método LC1): Rt 1,88 min

La estructura del compuesto se confirmó por análisis estructural de rayos X.

Ejemplo 273

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 280 mg de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de etilenglicol y se añadieron 104 mg de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se agitó luego a 200°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con EA. La fase acuosa se acidificó hasta pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo dos veces con EA. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó. Después de la purificación por HPLC preparativa, se obtuvieron 270 mg del compuesto del título como un sólido blanco, que se recrystalizó a partir de EA.

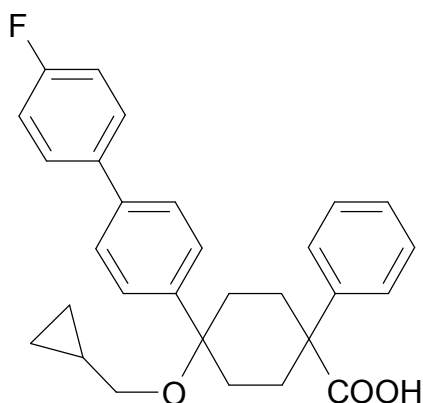
MS(ESI⁺): 472

HPLC (Método LC1): Rt 2,31 min

La estructura del compuesto se confirmó por análisis estructural de rayos X.

Ejemplo 274

Ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(4'-fluorobifenil-4-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se añadieron 19 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) a una disolución de 200 mg de ácido 4-(4-bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico en 4 ml de tolueno desgaseado en argón en un matraz de dos
 5 cuellos, y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron 65,1 mg de ácido 4-fluorobencenobórico y 0,341 ml de una disolución de carbonato sódico 2 M, y la mezcla de reacción se calentó durante 24 h a 100°C. Después de enfriar, se añadieron agua y EA, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Después de la purificación del residuo por HPLC preparativa, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título como un liofilizado blanco.

10 MS (ESI-): 443

HPLC (Método LC14): Rt 2,65 min

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 274, los ácidos 4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilo
 15 sustituido)ciclohexanocarboxílicos y 4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilo sustituido)ciclohexanocarbonitrilos de la fórmula XX enumerados en la Tabla 12 se prepararon a partir de ácido 4-(4-bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico o 4-(4-bromofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y el correspondiente ácido bórico.

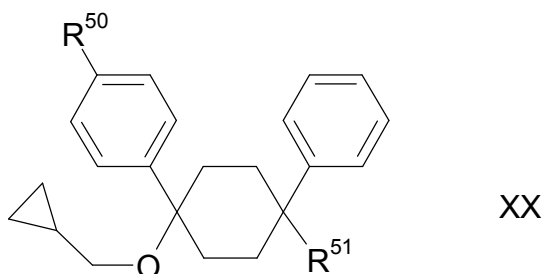
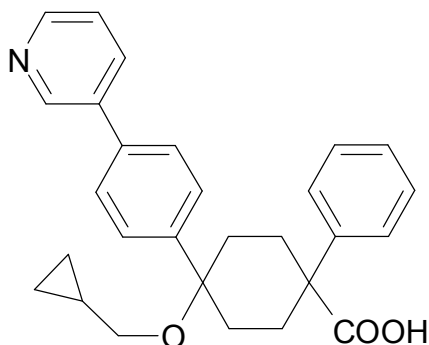


Tabla 12. Compuestos de ejemplo de la fórmula XX.

Ejemplo	R ⁵⁰	R ⁵¹	MS	HPLC (Rt [min], Método)
275	3-bromo-4-fluorofenilo	-COOH	522 ESI-	3,32 LC9
276	2-fluoropiridin-3-ilo	-CN	427 ESI+	2,62 LC15
277	piridin-3-ilo	-CN	409 ESI+	1,80 LC15

Ejemplo 278

20 Ácido 4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclohexanocarboxílico



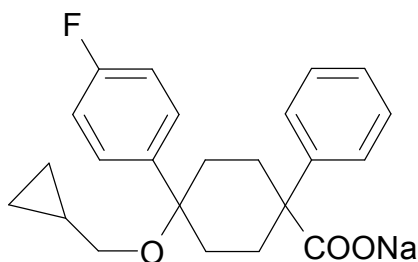
El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclohexanocarbonitrilo con hidróxido de potasio según el procedimiento descrito en el Ejemplo 92.

MS(ESI+): 428

5 HPLC (Método LC1): Rt 1,35 min

Ejemplo 279

4-Ciclopropilmetoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxilato de sodio



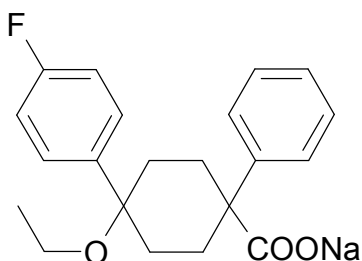
10 Se trataron 185 mg de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico con 0,5 ml de una disolución 1 M de hidróxido sódico y 2 ml de agua, y se calentó cuidadosamente hasta 100°C. La disolución se tornó clara. La sal de sodio se cristalizó durante el enfriamiento. Se retiró por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 155 mg del compuesto del título como escamas blancas plateadas.

MS (ESI-): 367 (M-23)

HPLC (Método LC12): Rt 2,40 min

15 Ejemplo 280

4-Etoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxilato de sodio



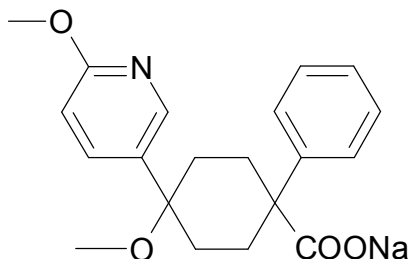
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-etoxi-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 279.

20 MS (ESI-): 341 (M-23)

HPLC (Método LC13): Rt 3,34 min

Ejemplo 281

4-Metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxilato de sodio



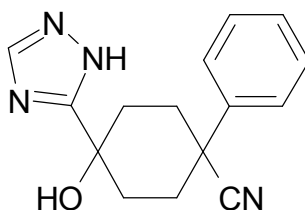
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 279.

5 MS(ESI⁺): 341 (M-22)

HPLC (Método LC1): Rt 1,48 min

Ejemplo 282

cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanocarbonitrilo



10

Se añadieron gota a gota 48,2 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano a 70°C a una disolución de 10,0 g de 1-pirrolidin-1-ilmetil-1H-[1,2,4]triazol (Katritzky et al., J. Org. Chem. 63, 4323 -4331 (1998)) en 250 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó a 75°C durante 15 min, luego a 25°C durante 30 min, luego se añadió gota a gota una disolución de 13,1 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 100 ml de THF anhidro a -70°C. La mezcla se agitó a -75°C durante 2 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y posteriormente se vertió en 1000 ml de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con 200 ml de EA cada vez, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvieron 18 g de un aceite viscoso, que se cromatografió sobre gel de sílice usando EA. Se obtuvieron 9,5 g del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un sólido amorfo.

15

20 TLC (EA): Rf 0,18

Ejemplo 283

cis-4-Hidroxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo;

cis-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

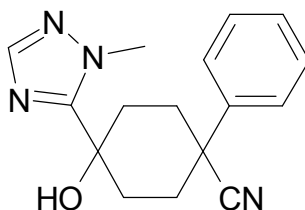
25

Se agitaron 1,0 g de carbonato de potasio, 2,0 g del compuesto del Ejemplo 282 y 1,1 g de yodometano a temperatura ambiente durante 3 h en 20 ml de DMF anhidra. Después, la mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Por cromatografía de gel de sílice en fase inversa, se obtuvieron 730 mg de derivado de 2-metilo (mezcla cis/trans) y 1,2 g de derivado de 1-metilo (mezcla cis/trans).

30

Ejemplo 283-1

cis-4-Hidroxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

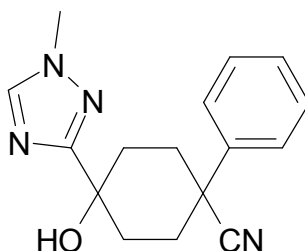


MS(ESI⁺): 283

TLC (EA): R_f 0,24

Ejemplo 283-2

- 5 cis-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

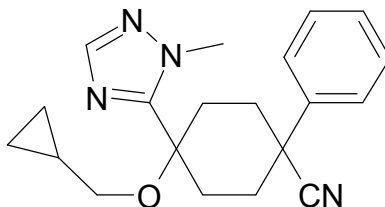


MS(ESI⁺): 283

TLC (EA): R_f 0,24

- 10 Ejemplo 284

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



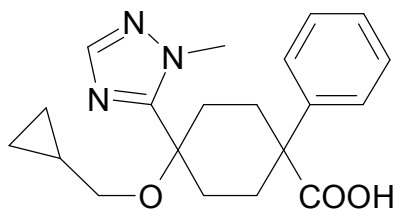
- 15 Se disolvieron 720 mg del compuesto del ejemplo 283-1 y 380 mg de bromometilciclopropano en 20 ml de DMF anhidra y se trataron con 67 mg de hidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 20h a temperatura ambiente, luego se vertió en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 320 mg del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un aceite viscoso, que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.

MS(ESI⁺): 337

- 20 TLC (EA): R_f 0,38

Ejemplo 285

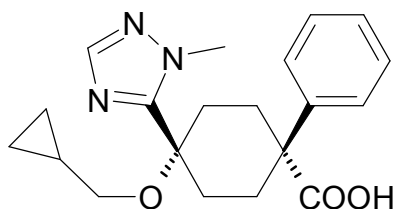
Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico y ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se agitaron 80 mg del compuesto del Ejemplo 284 y 67 mg de hidróxido de potasio en 1 ml de etilenglicol a 200°C durante 7 h. La mezcla se dejó luego enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de agua. Se ajustó hasta pH = 4 usando disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 20 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice en fase inversa, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título cis y 10 mg del compuesto del título trans.

Ejemplo 285-1

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

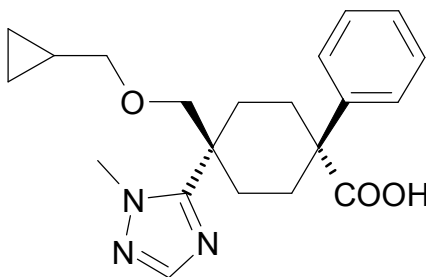


MS(ESI⁺): 356

TLC (EA): R_f 0,46

Ejemplo 285-2

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

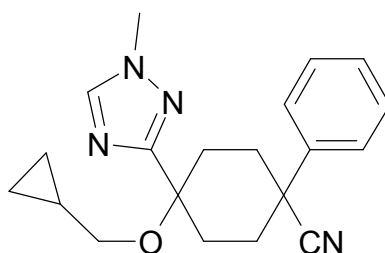


MS(ESI⁺): 356

TLC (EA): R_f 0,46

Ejemplo 286

4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



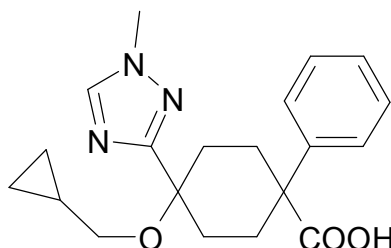
Se agitaron 1,1 g del compuesto del Ejemplo 283-2, 580 mg de bromometilciclopropano y 100 mg de hidruro de sodio en 20 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se añadieron otros 580 mg de bromometilciclopropano y 100 mg de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Después se vertió en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 1,0 g del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI⁺): 337

TLC (EA): R_f 0,35

Ejemplo 287

Ácido 4-ciclopropilmetoxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

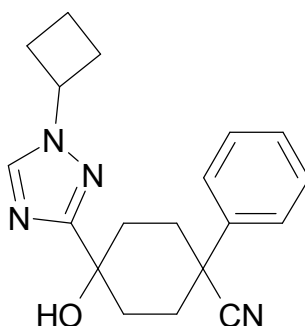


Se agitaron 70 mg del compuesto del Ejemplo 286 y 58 mg de hidróxido de potasio en 2 ml de etilenglicol a 200°C durante 6 h. La mezcla luego se vertió en 20 ml de EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 40 mg del compuesto del título (mezcla de ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico y ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico) como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 356

Ejemplo 288

4-(1-Ciclobutil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



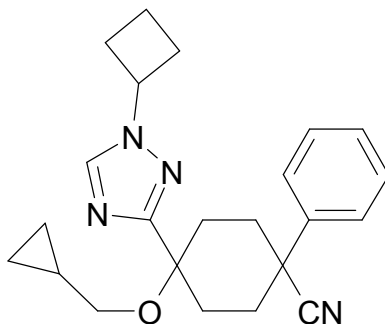
Se agitaron 3,0 g del compuesto del Ejemplo 282, 1,5 g de bromuro de ciclobutilo y 1,7 g de carbonato de potasio en 30 ml de DMF anhidra durante 2 días a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó durante 5 h a 80°C, luego se añadieron 1,5 g de bromuro de ciclobutilo y 1,7 g de carbonato de potasio adicionales, y la mezcla se agitó durante 4 h a 80°C. Después se añadió 1,0 g de bromuro de ciclobutilo y la mezcla se agitó durante 6 h a 110°C. Después se vertió en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 3,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI⁺): 323

TLC (EA): R_f 0,23

Ejemplo 289

4-(1-Ciclobutil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



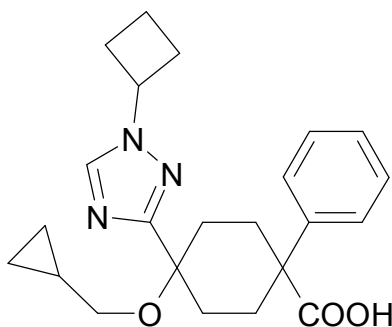
Se agitaron 3,2 g del compuesto del Ejemplo 288, 1,5 g de bromometilciclopropano y 260 mg de hidruro de sodio en 20 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se añadieron 1,5 g de bromometilciclopropano y 260 mg de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se vertió luego en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 2,9 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI⁺): 377

TLC (EA): R_f 0,53

Ejemplo 290

Ácido 4-(1-ciclobutil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico

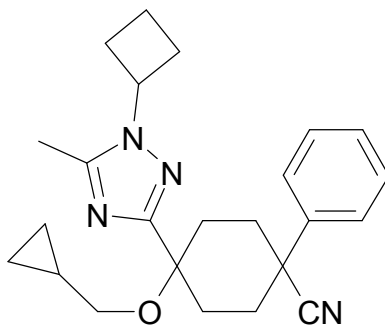


Se agitaron 70 mg del compuesto del Ejemplo 289 y 52 mg de hidróxido de potasio en 2 ml de etilenglicol a 200°C durante 5 h. La mezcla se vertió luego en 20 ml de agua y se extrajo tres veces con 20 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 40 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 396

Ejemplo 291

4-(1-Ciclobutil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 300 mg del compuesto del Ejemplo 289 en 20 ml de THF anhidro, y se añadieron gota a gota 0,59 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano a 75°C. La mezcla se agitó a -75°C durante 1 h, y luego se

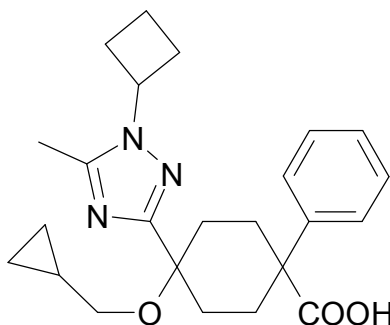
añadieron 136 mg de yodometano a esta temperatura. La mezcla se agitó durante otra hora a -75°C , luego se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 15 h. Se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 250 mg del compuesto del título como un sólido amorfo,

MS(ESI⁺): 391

TLC (EA): R_f 0,48

Ejemplo 292

Ácido 4-(1-ciclobutil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



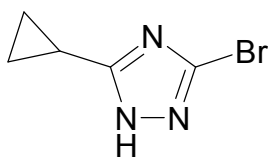
Se agitaron 250 mg del compuesto del Ejemplo 291 y 180 mg de hidróxido de potasio en 2 ml de etilenglicol a 200°C durante 4 h. La mezcla se vertió luego en 30 ml de agua, se ajustó hasta pH = 4 usando disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 70 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 410

TLC (EA): R_f 0,40

Ejemplo 293

3-Bromo-5-ciclopropil-1H-[1,2,4]triazol

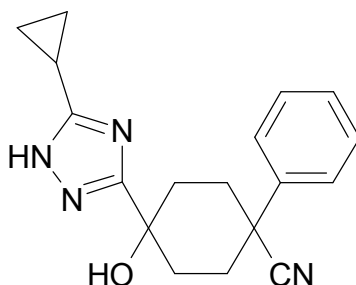


Se disolvieron 5,0 g de 3-amino-5-ciclopropil-1H-[1,2,4]triazol en 30 ml de ácido acético y se añadieron gota a gota 20 ml de disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48%. Después se añadió gota a gota una disolución de 3,1 g de nitrito de sodio en 10 ml de agua a 0°C en el transcurso de 10 min, y la mezcla se agitó luego durante 10 min a 0°C . La suspensión así obtenida se añadió en porciones a 0°C a una suspensión de 11,6 g de bromuro de cobre (I) en 20 ml de disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 24%. Posteriormente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla se añadió a 400 ml de una disolución saturada acuosa de carbonato sódico y el compuesto de cobre precipitado se separó por filtración. La mezcla se lavó con 100 ml de EA, luego se dejó que se separaran las fases, y la fase acuosa se extrajo otras dos horas con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo liviano.

MS(ESI⁺): 188

Ejemplo 294

cis-4-(5-Ciclopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(5-ciclopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

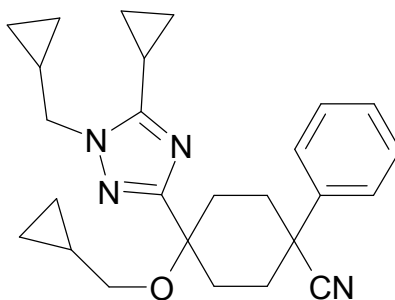


Se disolvió 1,0 g de 3-bromo-5-ciclopropil-1H-[1,2,4]triazol en 25 ml de THF anhidro y se añadieron gota a gota 4,7 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP a -75°C. La mezcla se agitó a -65°C hasta -75°C durante 2 h, y luego se añadió gota a gota una disolución de 1,3 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó a -65°C hasta -75°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió a 100 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 590 mg del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 309

Ejemplo 295

cis-4-(5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropil-metoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropil-metoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

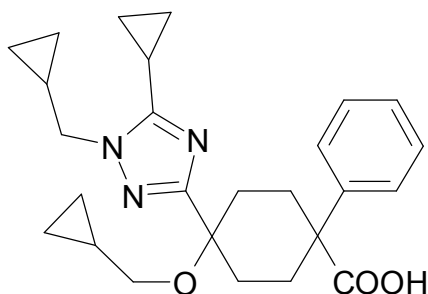


Se disolvieron 400 mg del compuesto del ejemplo 294 en 20 ml de DMF anhidra y primero 99 mg de hidruro de sodio, luego se añadieron 0,3 ml de bromometilciclopropano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se dejó reposar durante 16 h. Posteriormente, se añadieron otros 99 mg de hidruro de sodio, luego 0,3 ml de bromometilciclopropano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se dejó reposar durante 16 h. Posteriormente, se agitó a temperatura ambiente durante otras 5 h, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 65 h. Después se añadieron otros 99 mg de hidruro de sodio y luego 0,3 ml de bromometilciclopropano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, luego se dejó reposar durante 16 h. Posteriormente, se agitó a temperatura ambiente durante otras 6 h. Se añadió a 50 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 25 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 278 mg del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 417

Ejemplo 296

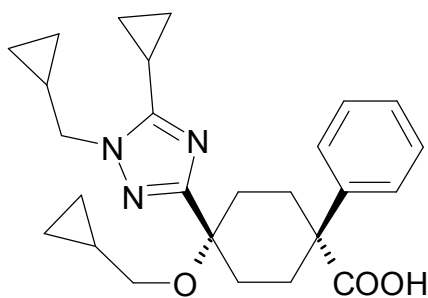
Ácido cis-4-(5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico y ácido trans-4-(5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



- 5 Se agitaron 270 mg del compuesto del Ejemplo 295 y 182 mg de hidróxido de potasio en 2 ml de etilenglicol a 200°C durante 13 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a 20 ml de agua, se ajustó el pH = 4 usando disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo dos veces con 15 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Por cromatografía en fase quiral (columna Chiralcel OD-H/56 HPLC, 250 x 4,6 mm; eluyente HEP/etanol/MOH = 30:1:1) se obtuvieron 25 mg del compuesto del título cis, 12 mg del compuesto del título trans y 95 mg de una mezcla cis/trans. La configuración cis/trans se confirmó por análisis estructural de rayos X.

Ejemplo 296-1

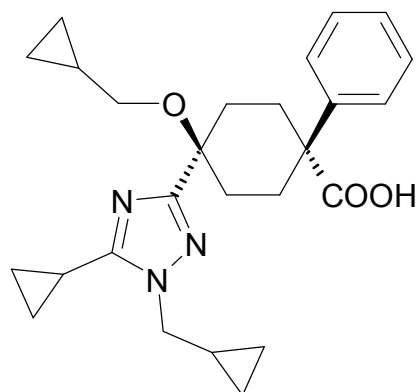
- 10 Ácido cis-4-(5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropil-metoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



MS(ESI⁺): 436

Ejemplo 296-2

Ácido trans-4-(5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-ciclopropil-metoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico

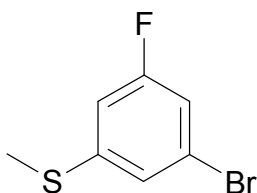


15

MS(ESI⁺): 436

Ejemplo 297

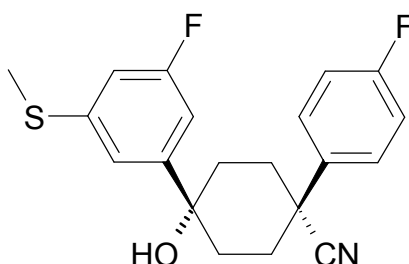
1-Bromo-3-fluoro-5-metilsulfanilbenceno



Se agitaron 50,0 g de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y 18,2 g de metanotiolato de sodio a 150°C durante 15 min en 300 ml de DMF anhidra. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con 200 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 48,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 298

cis-4-(3-Fluoro-5-metilsulfanilfenil)-4-hidroxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo

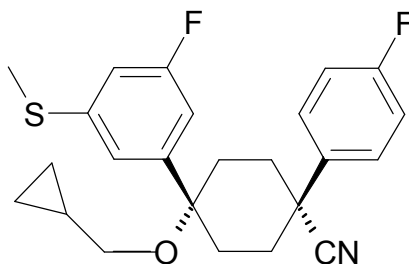


Se disolvió 1,0 g de 1-bromo-3-fluoro-5-metilsulfanilbenceno en 25 ml de éter dietílico anhidro y se añadió gota a gota 1,7 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP a -65°C hasta -75°C. La mezcla se agitó a -75°C durante 45 min y luego se añadió gota a gota una disolución de 1,0 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 15 ml de THF anhidro a -65°C hasta -75°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -75°C y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15. Se vertió luego en 200 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo dos veces con 300 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título como un aceite viscoso.

MS(ESI+): 360

Ejemplo 299

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-5-metilsulfanilfenil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



Se agitaron 1,5 g del compuesto del Ejemplo 298, 1,7 g de bromoetilciclopropano y 301 mg de hidruro de sodio en 30 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se vertió luego en 100 ml de disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua cada vez, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvieron 1,6 g del compuesto del título como un aceite viscoso.

MS(ESI+): 414

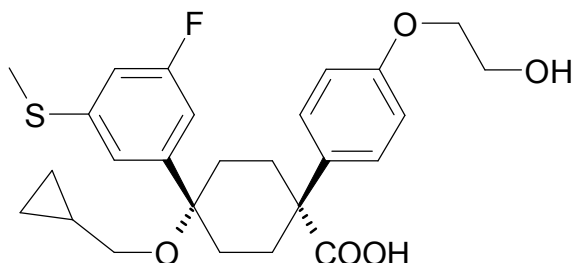
Ejemplo 300

Se agitaron 1,6 g del compuesto del Ejemplo 299 y 1,1 g de hidróxido de potasio en 20 ml de etilenglicol a 200°C durante 5 h. Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se ajustó hasta pH = 4 usando disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Por cromatografía sobre gel

de sílice de fase inversa, se obtuvieron 170 mg del compuesto del Ejemplo 300-1, 430 mg del compuesto del Ejemplo 300-2 y 240 mg del compuesto del Ejemplo 300-3 en la forma de sólidos amorfos.

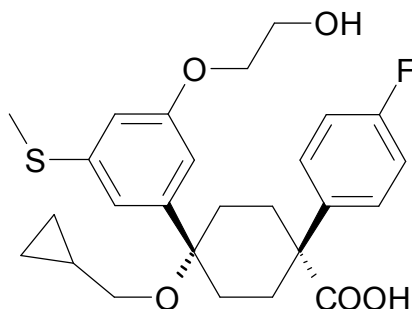
Ejemplo 300-1

5 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-5-metilsulfanilfenil)-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]ciclohexanocarboxílico
(Compuesto de referencia)



Ejemplo 300-2

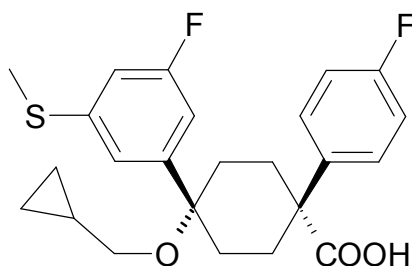
Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(2-hidroxietoxi)-5-metil-sulfanilfenil]ciclohexanocarboxílico
(Compuesto de referencia)



10

Ejemplo 300-3

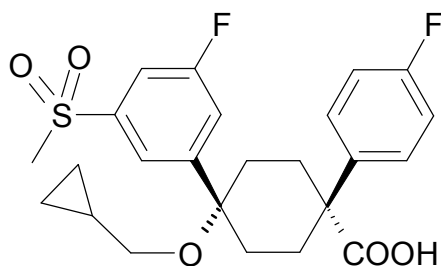
Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-5-metilsulfanilfenil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



MS (ESI-): 431

15 Ejemplo 301

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



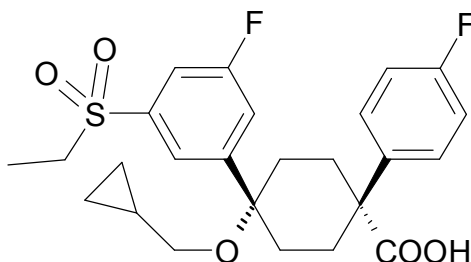
Se disolvieron 9,0 g del compuesto del Ejemplo 300-3 en 400 ml de THF, y se añadió una disolución de 40,5 g de peroxomonosulfato de potasio en 400 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se trató con disolución saturada acuosa de sulfito de sodio hasta que ya no se detectó oxidante (Merkoquant®). Posteriormente, se trataron 200 ml de una disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio al 5% y se extrajo tres veces con 300 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 3,0 g del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS (ESI-): 463

TLC (EA/HEP 2:1): R_f 0,19

Ejemplo 302

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-etanosulfonil-5-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

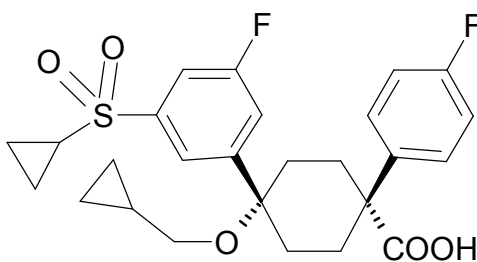


Se disolvieron 300 mg del compuesto del Ejemplo 301 en 15 ml de THF anhidro, y se añadió gota a gota 0,58 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se añadió una disolución de 183 mg de yodometano en 2 ml de THF anhidro y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 22 h. Los constituyentes volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 147 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS (ESI-): 447

Ejemplo 303

Ácido cis-4-(3-ciclopropanosulfonil-5-fluorofenil)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 600 mg del compuesto del Ejemplo 301 en 60 ml de THF anhidro, y se añadieron gota a gota 2,1 ml de una disolución 2 M de n-butil-litio en ciclohexano a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se añadió gota a gota una disolución de 192 mg de 1,2-dicloroetano en 2 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, luego a temperatura ambiente durante 48 h. Los constituyentes volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 40 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

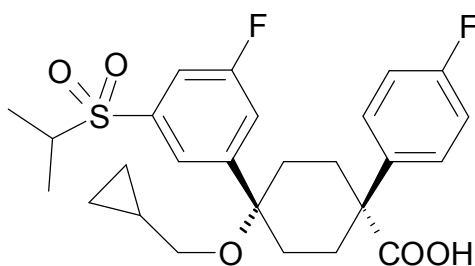
MS(ESI+): 491

Ejemplo 304

Por reacción de 600 mg del compuesto del Ejemplo 301, 734 mg de yodometano y 2,2 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP análogamente al Ejemplo 302 y separación cromatográfica del producto bruto, se obtuvieron 81 mg del compuesto del Ejemplo 304-1, 41 mg del compuesto del Ejemplo 304-2, 130 mg del compuesto del Ejemplo 304-3 y 36 mg del compuesto del Ejemplo 304-4.

Ejemplo 304-1

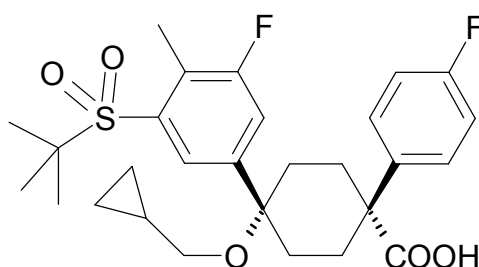
Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-[3-fluoro-5-(propano-2-sulfonil)fenil]ciclohexanocarboxílico



MS (ESI-): 491

Ejemplo 304-2

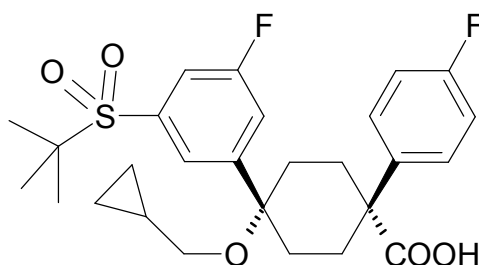
5 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-[3-fluoro-4-metil-5-(2-metilpropano-2-sulfonyl)fenil]-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



MS (ESI-): 519

Ejemplo 304-3

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-[3-fluoro-5-(2-metilpropano-2-sulfonyl)fenil]-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

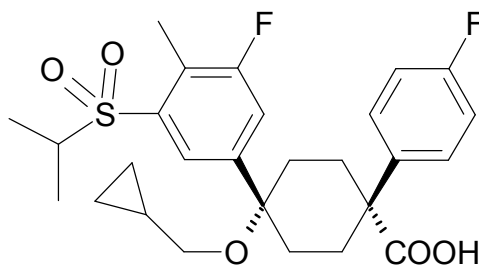


10

MS (ESI-): 505

Ejemplo 304-4

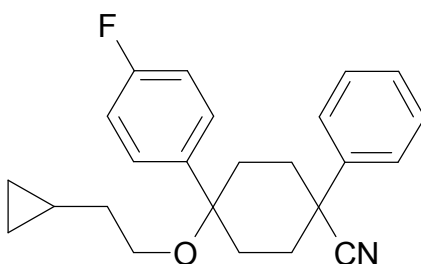
Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-[3-fluoro-4-metil-5-(propano-2-sulfonyl)fenil]-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



15 MS (ESI-): 505

Ejemplo 305

4-(2-Ciclopropiletoxi)-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

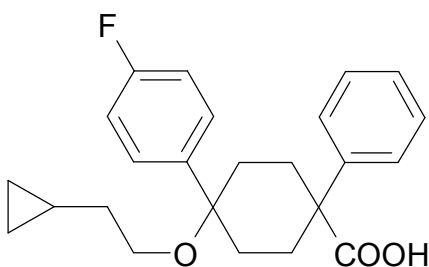


Se agitaron 500 mg del compuesto del Ejemplo 1, 760 mg de (2-bromoetil)ciclopropano (Chorvat et al., J. Med. Chem. 28, 194 - 200 (1985)) y 122 mg de hidruro de sodio en 20 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadieron entonces 760 mg de (2-bromoetil)ciclopropano y 122 mg de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después, la mezcla de reacción se trató con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 290 mg del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI⁺): 364

Ejemplo 306

Ácido 4-(2-ciclopropiletoxi)-4-(4-fluorofenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico

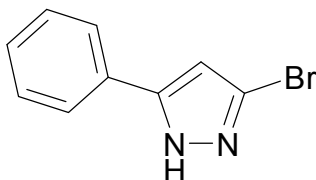


Se agitaron 280 mg del compuesto del Ejemplo 307 y 216 mg de hidróxido de potasio en etilenglicol a 200°C durante 3 h. Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se ajustó hasta pH = 5 usando disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 69 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 383

Ejemplo 311

3-Bromo-5-fenil-1H-pirazol



Se suspendieron 20 g de 3-amino-5-fenilpirazol en 200 ml de una disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 24% y se añadió gota a gota una disolución de 9,5 g de nitrito de sodio en 20 ml de agua a 0°C en el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Luego la suspensión obtenida se añadió en porciones a una suspensión de 19,8 g de bromuro de cobre (I) en 100 ml de disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 24%. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h y se extrajo tres veces con 300 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 100 ml de agua cada vez y una vez con 100 ml de disolución saturada acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con EA/HEP (1:5) proporcionó 5,7 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS(ESI⁺): 222

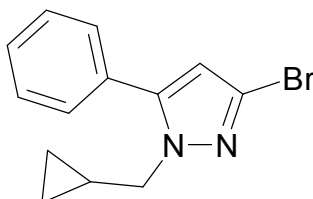
Ejemplo 312

3-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-pirazol y 5-bromo-1-ciclopropilmetil-3-fenil-1H-pirazol

Se disolvieron 5,7 g de 3-bromo-5-fenil-1H-pirazol en 50 ml de DMF anhidra, se añadieron 0,74 g de hidruro de sodio y 4,1 g de bromometilciclopropano, y la mezcla se dejó reposar durante 17 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató luego con 1 ml de agua y los constituyentes volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 1,4 g de 3-bromo-1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-pirazol y 2,7 g de 5-bromo-1-ciclopropilmetil-3-fenil-1H-pirazol como aceites viscosos.

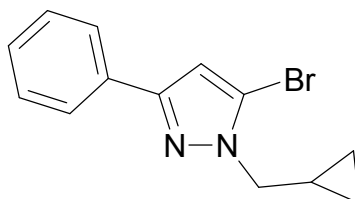
Ejemplo 312-1

3-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-pirazol



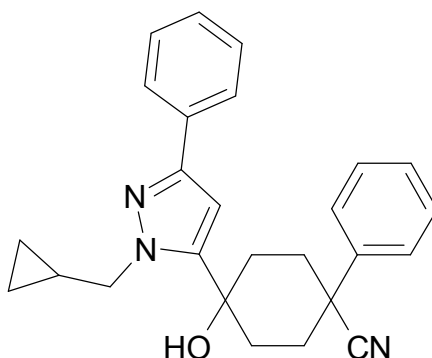
Ejemplo 314-2

5-Bromo-1-ciclopropilmetil-3-fenil-1H-pirazol



Ejemplo 313

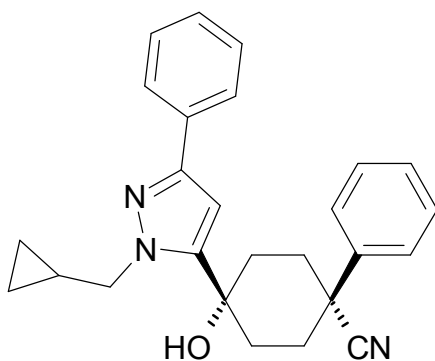
cis-4-(2-Ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 2,6 g del compuesto del Ejemplo 312-2 en 10 ml de THF anhidro y se añadieron lentamente y gota a gota 11,7 g de una disolución al 14% de cloruro de isopropilmagnesio x cloruro de litio (1:1) en THF (Chemetall) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió una disolución de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 15 ml de THF anhidro a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se trató con 1 ml de agua, se filtró a través de 15 g de tierra de diatomeas y se lavó con 100 ml de EA. Los constituyentes volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice en fase inversa. Se obtuvieron 0,84 g del compuesto del título cis y 0,59 g del compuesto del título trans como aceites viscosos.

Ejemplo 313-1

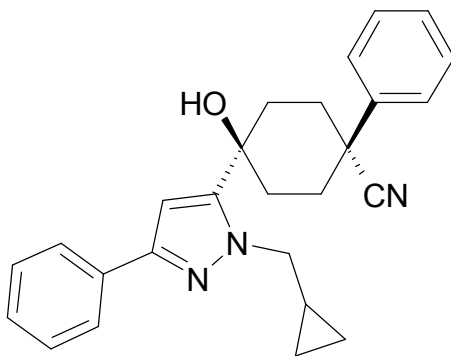
cis-4-(2-Ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,45

Ejemplo 313-2

trans-4-(2-Ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

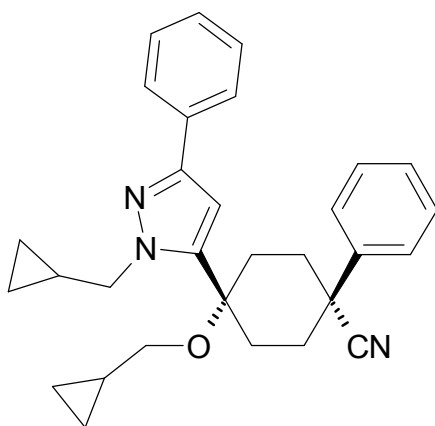


5

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,45

Ejemplo 314

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

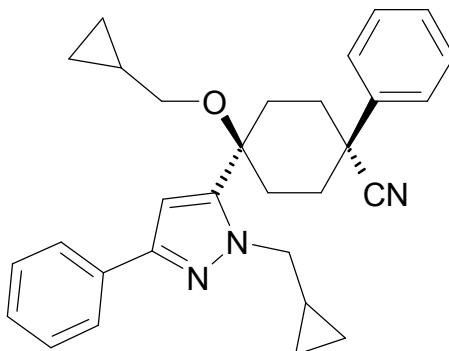


10 Se agitaron 840 mg del compuesto del Ejemplo 313-1, 150 mg de hidruro de sodio y 860 mg de bromometilciclopropano en 20 ml de DMF a temperatura ambiente durante 19 h. Después, la mezcla de reacción se trató con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 820 mg del compuesto del título como un aceite viscoso.

15 TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,44

Ejemplo 315

trans-4-Ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

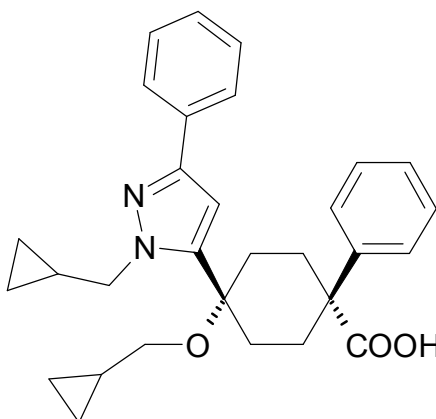


Se agitaron 590 mg del compuesto del Ejemplo 313-2, 110 mg de hidruro de sodio y 600 mg de bromometilciclopropano en 20 ml de DMF a temperatura ambiente durante 19 h. Después, la mezcla de reacción se trató con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 500 mg del compuesto del título como un aceite viscoso.

TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0,44

Ejemplo 316

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

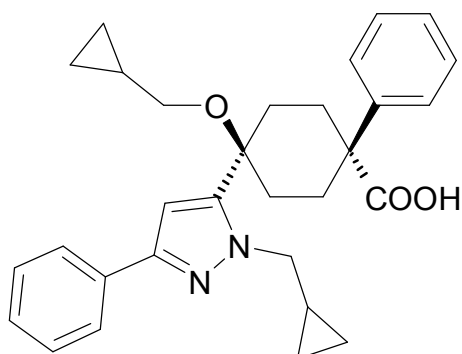


Se agitaron 820 mg del compuesto del Ejemplo 314 y 510 mg de hidróxido de potasio en 5 ml de etilenglicol a 200°C durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de agua, se ajustó hasta pH = 6 con disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Después de la cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa, las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta la mitad de su volumen en un evaporador rotatorio, se trataron con 50 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, se ajustó hasta pH = 6 con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 450 mg del compuesto del título como un sólido amorfo. Se recrystalizó una muestra de MOH y se confirmó la configuración cis por análisis estructural de rayos X.

TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0,20

Ejemplo 317

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



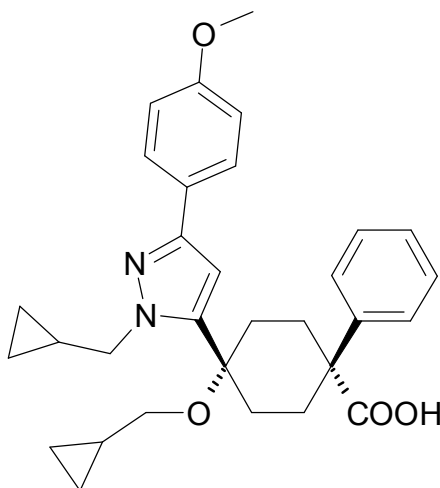
Se agitaron 500 mg del compuesto del Ejemplo 315 y 310 mg de hidróxido de potasio en 5 ml de etilenglicol a 200°C durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de agua, se ajustó hasta pH = 6 con disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Después de la cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa, las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta la mitad de su volumen en un evaporador rotatorio, se trataron con 50 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, se ajustó hasta pH = 6 con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 340 mg del compuesto del título como un sólido amorfo. Se recrystalizó una muestra de MOH y se confirmó la configuración trans por análisis estructural de rayos X.

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,35

Los compuestos de los Ejemplos 318 y 319 se sintetizaron análogamente a los Ejemplos 316 y 317.

Ejemplo 318

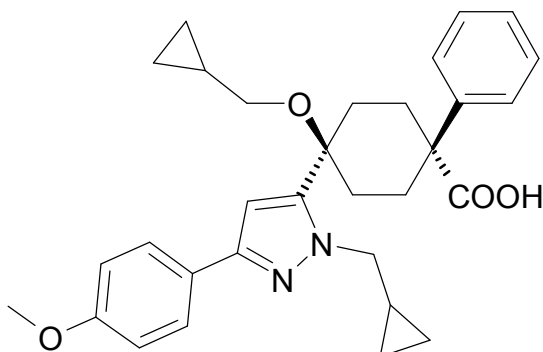
15 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-[2-ciclopropilmetil-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenilciclohexanocarboxílico



MS(ESI⁺): 501

Ejemplo 319

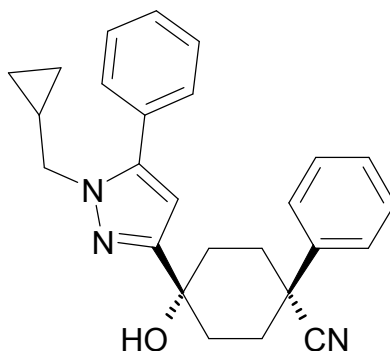
Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-[2-ciclopropilmetil-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenilciclohexanocarboxílico



MS(ESI⁺): 501

Ejemplo 320

cis-4-(1-Ciclopropilmetil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



5

Se disolvieron 300 mg del compuesto del Ejemplo 312-1 en 15 ml de éter dietílico anhidro, y se añadieron gota a gota 0,52 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP a -70°C. La mezcla se agitó a -75°C durante 45 h, se añadió una disolución de 215 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 2 ml de THF, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Los constituyentes volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se trataron con 20 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 200 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

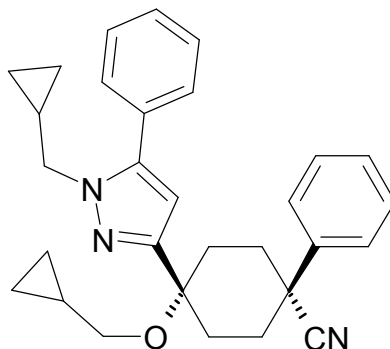
10

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,39

15

Ejemplo 321

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



Se agitaron 190 mg del compuesto del Ejemplo 320, 190 mg de bromometilciclopropano y 34 mg de hidruro de sodio en 5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 4 días. Después, se añadieron 190 mg de bromometilciclopropano y 34 mg de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 20

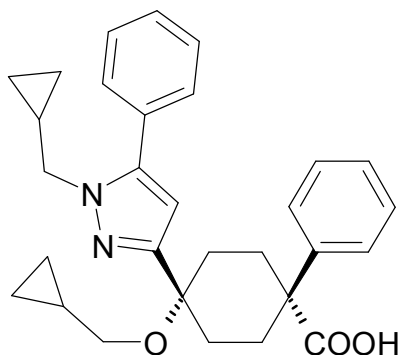
20

h. Luego se añadieron lentamente 20 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 130 mg del compuesto del título como un aceite viscoso.

5 TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,40

Ejemplo 322

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

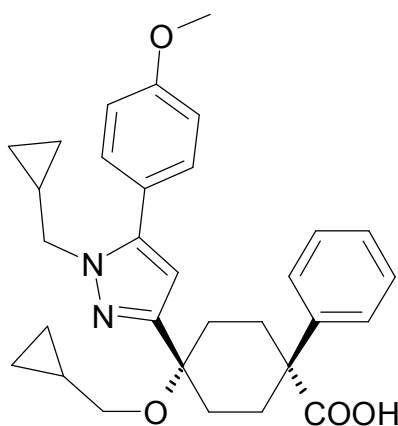


10 Se agitaron 120 mg del compuesto del Ejemplo 321 y 75 g de hidróxido de potasio en 3 ml de etilenglicol a 200°C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se trataron con 50 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, se ajustó hasta pH = 6 con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando EA/HEP (1:1). Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,21

Ejemplo 323

20 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-[1-ciclopropilmetil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-1-fenilciclohexanocarboxílico

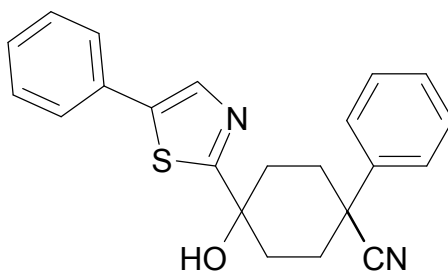


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 322.

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,20

Ejemplo 324

25 cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo y
trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

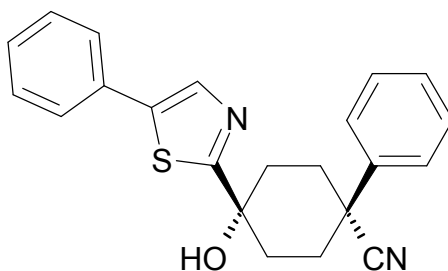


Se disolvieron 3,0 g de 5-feniltiazol en 50 ml de THF anhidro, se añadió gota a gota una disolución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/HEP/etilbenceno (Aldrich) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 50 min y luego se añadió gota a gota una disolución de 3,7 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 30 ml de THF anhidro a -65°C hasta -70°C . Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con EA/HEP (1:2) proporcionó 2,0 g del compuesto cis y 200 mg del título trans.

5

10 Ejemplo 324-1

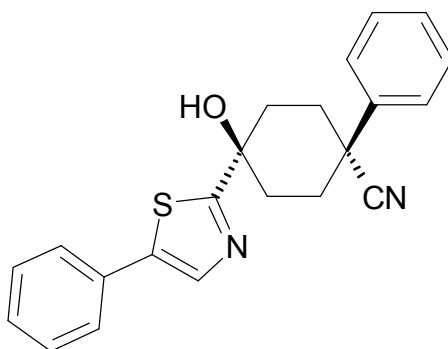
cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo



TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,46

Ejemplo 324-2

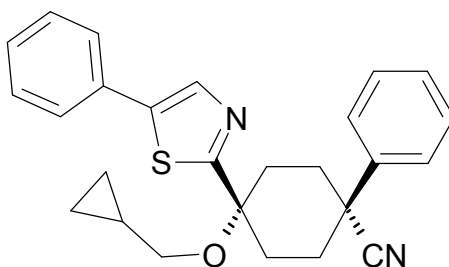
15 trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo



TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,35

Ejemplo 325

cis-4-Ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

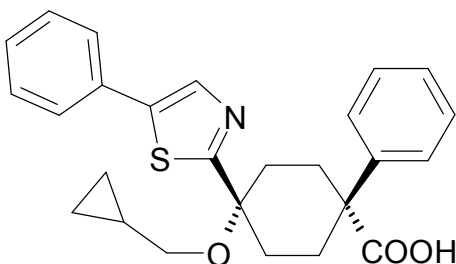


Se agitaron 2,0 g del compuesto del Ejemplo 324-1, 2,2 g de bromometilciclopropano y 400 mg de hidruro de sodio en 50 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se trató con 1 ml de agua y se cromatografió sobre gel de sílice en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con 100 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 0,88 g del compuesto del título como un aceite viscoso.

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,74

Ejemplo 326

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico



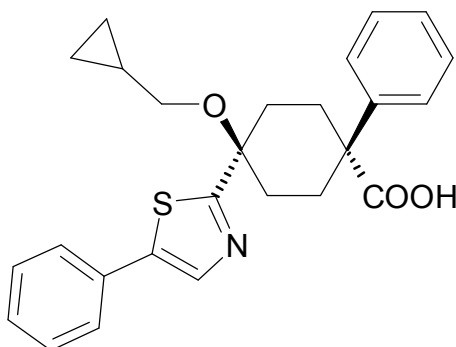
Se agitaron 500 mg del compuesto del Ejemplo 325 y 340 mg de hidróxido de potasio en etilenglicol a 200°C durante 3 h. Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se ajustó hasta pH = 6 con disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio. El producto se separó por filtración con succión, se lavó con agua hasta tornarse neutro y se secó a vacío. Se obtuvieron 400 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,30

MS (ESI⁻): 432

Ejemplo 327

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico

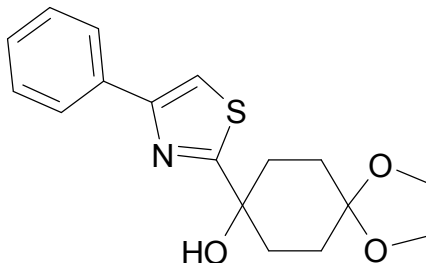


La preparación se llevó a cabo análogamente a los Ejemplos 325 y 326 a partir de 200 mg del compuesto del Ejemplo 324-2 mediante la etapa intermedia de trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(5-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo. Se obtuvieron 5 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS (ESI-): 432

Ejemplo 328

8-(4-Feniltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol

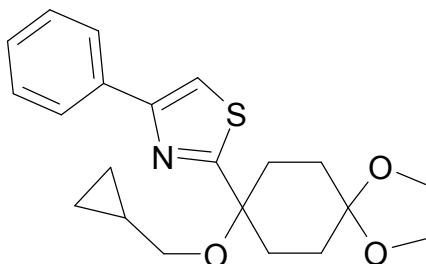


- 5 Se disolvieron 4,5 g de 4-feniltiazol en 80 ml de THF anhidro y se añadieron gota a gota 18,1 ml de una disolución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/HEP/etilbenceno (Aldrich) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 60 min y luego se añadió gota a gota una disolución de 4,4 g de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona en 50 ml de THF anhidro a -65°C hasta -70°C. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se vertió en 120 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 80 ml de EA cada vez.
- 10 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 7,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI+): 318

Ejemplo 329

2-(8-Ciclopropilmetoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4-feniltiazol

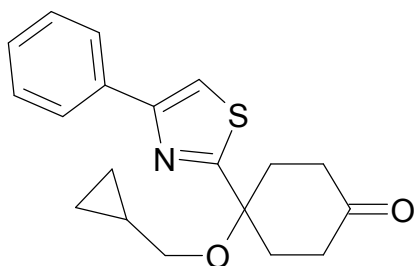


- 15 Se disolvieron 8,0 g de 8-(4-feniltiazol-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol en 100 ml de DMF anhidra y se trataron con 1,1 g de hidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadieron 6,0 g de bromometilciclopropano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se vertió en 400 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 300 ml de EA cada vez.
- 20 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 8,3 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI+): 372

Ejemplo 330

4-Ciclopropilmetoxi-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanona



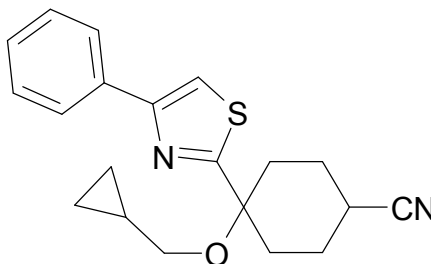
- 25 Se disolvieron 8,3 g de 2-(8-ciclopropilmetoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4-feniltiazol y 5,5 g de ácido p-toluenosulfónico en 137 ml de acetona y 14 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días,

se vertió luego en 100 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La acetona se separó por destilación y el residuo se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 5,9 g del compuesto del título como un sólido amorfo.

5 MS(ESI⁺): 328

Ejemplo 331

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

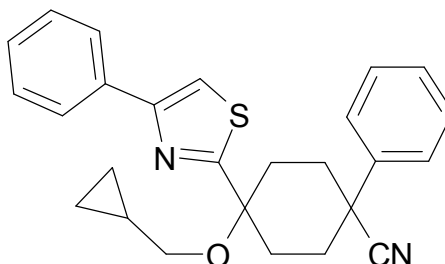


10 Se disolvieron 5,9 g de 4-ciclopropilmetoxi-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanona y 4,7 g de isocianuro de (p-toluenosulfonil)metilo en 100 ml de DME anhidro y 20 ml de etanol anhidro. Se añadieron 4,7 g de terc-butilato de potasio a 0°C y la mezcla se agitó primero a 0°C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en 200 ml de hielo, se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se ajustó hasta pH = 10 con disolución acuosa de carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 3,0 g del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 339

20 Ejemplo 332

cis-4-Ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

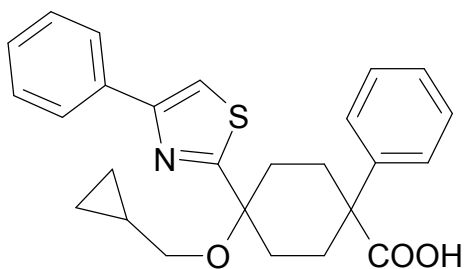


25 Se agitaron 2,0 g del compuesto del Ejemplo 331, 11,4 g de fluorobenceno y 2,4 g de amida de bis(trimetilsilil)sodio a temperatura ambiente durante 24 h con exclusión de humedad. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando EA/HEP (1:3). Se obtuvieron 240 mg del compuesto del título como un aceite viscoso.

30 TLC (EA/HEP 1:3): R_f 0,50

Ejemplo 333

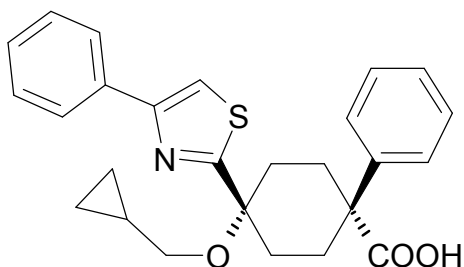
Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico y ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico



5 Se agitaron 230 mg del compuesto del Ejemplo 332 y 156 mg de hidróxido de potasio en 5 ml de etilenglicol a 200°C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua, se ajustó hasta pH = 3 con disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 30 mg del compuesto del título cis y 130 mg del compuesto del título trans.

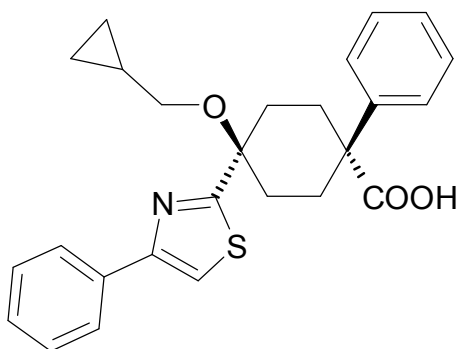
Ejemplo 333-1

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico

10 MS(ESI⁺): 434

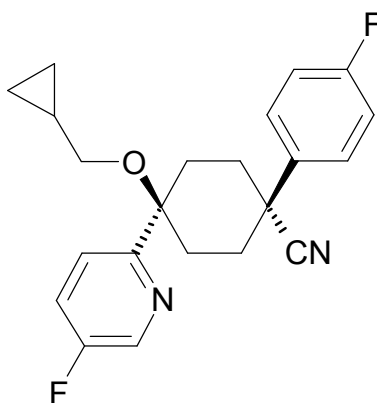
Ejemplo 333-2

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-feniltiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico

MS(ESI⁺): 434

15 Ejemplo 334

trans-4-Ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo



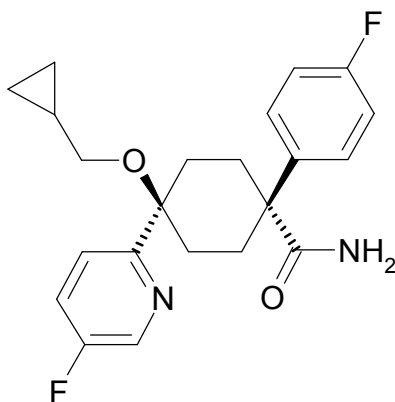
Se disolvieron 2 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y 4,3 g de bromometilciclopropano en 20 ml de DMF, se añadieron 0,61 g de hidruro de sodio (al 50% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió luego hasta 0°C y se trató con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 70:30) proporcionó 2,33 g del compuesto del título como una espuma blanca.

MS(ESI⁺): 369

HPLC (Método LC18): Rt 9,31 min

Ejemplo 335

trans-4-Ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxamida



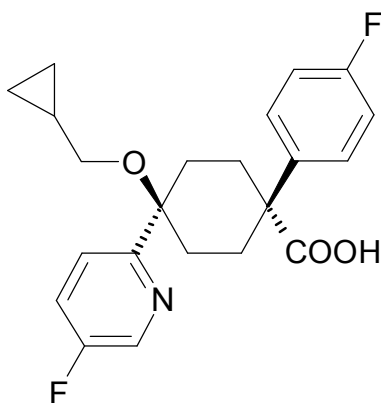
Se disolvieron 2,3 g de trans-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo en 60 ml de MOH. La mezcla se calentó hasta 60°C, y se añadió una disolución de 0,7 g de hidróxido de potasio en 2 ml de agua, seguida de 1,4 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 1,4 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después, la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 12 h. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5) proporcionó 1,4 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 387

HPLC (Método LC18): Rt 8,22 min

Ejemplo 336

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 1,4 g de trans-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxamida en 4 ml de DMF. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 1,38 g de ácido nitrosilsulfúrico. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de EA y pentano. Se obtuvieron 0,97 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 388

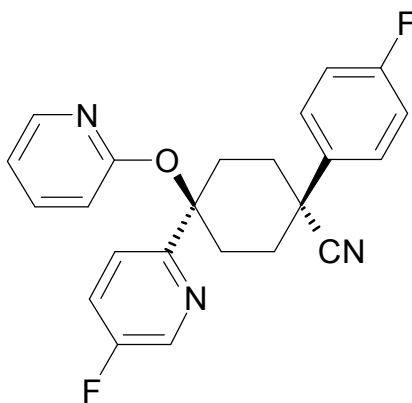
HPLC (Método LC18): Rt 8,96 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 200 MHz): 8,5 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 2,9 (d, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,9 (m, 6H), 0,95 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,37 (m, 2H)

MP: 211°C

Ejemplo 337

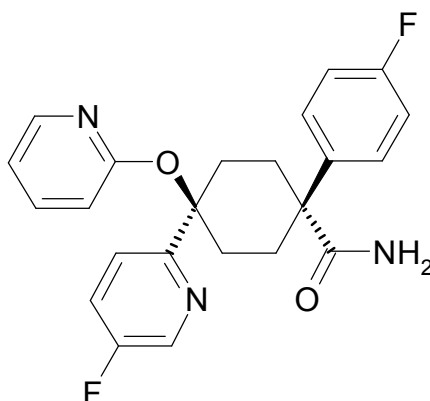
trans-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 0,7 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo y 1,7 g de 2-bromopiridina en 7 ml de DMF, se añadió 0,21 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 80°C durante 16 h. La mezcla se enfrió luego hasta 0°C, se trató con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 70:30) proporcionó 0,59 g del compuesto del título como un sólido espumoso.

Ejemplo 338

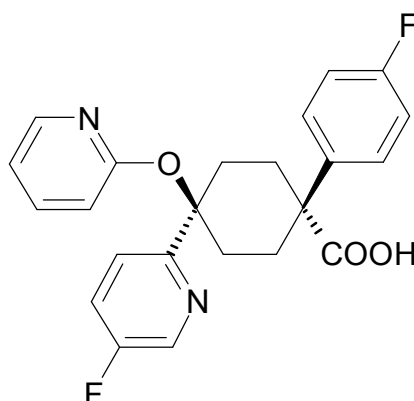
trans-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexanocarboxamida



Se disolvieron 0,59 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexanocarbonitrilo en 15 ml de MOH y se añadió una disolución de 0,17 g de hidróxido de potasio en 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó hasta 55°C, y se añadieron luego 1,7 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 12 h. Luego se trató con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con DIP y pentano. Se obtuvieron 0,55 g del compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 339

Ácido trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 0,55 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexanocarboxamida en 1,5 ml de DMF. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 0,58 g de ácido nitrosilsulfúrico. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de EA y pentano. Se obtuvieron 0,286 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 411

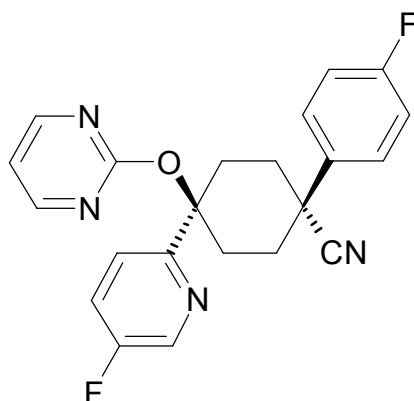
HPLC (Método LC18): Rt 8,49 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 200 MHz): 8,45 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7 - 7,3 (m, 5H), 7,13 (t, 2H), 6,82 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H)

MP: > 300°C

Ejemplo 340

trans-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanocarbonitrilo



Se lavaron 0,18 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) con pentano en atmósfera de nitrógeno y se suspendieron en 9 ml de tolueno. Se añadieron 0,94 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo y se añadieron 0,2 g de 15-C-5 corona éter. Después de agitar a 20°C durante 30 min, se añadieron 0,38 g de 2-cloropirimidina y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se trató con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 90:10 a 60:40). Se obtuvieron 0,6 g del compuesto del título como un sólido blanco.

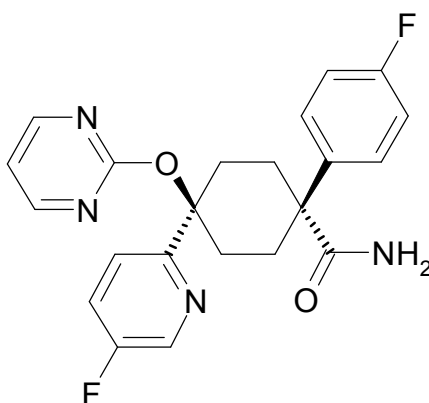
MS(ESI⁺): 415 (M+23)

HPLC (Método LC18): Rt 4,94 min

TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,22

Ejemplo 341

trans-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(pirimidin-2 iloxi)ciclohexanocarboxamida



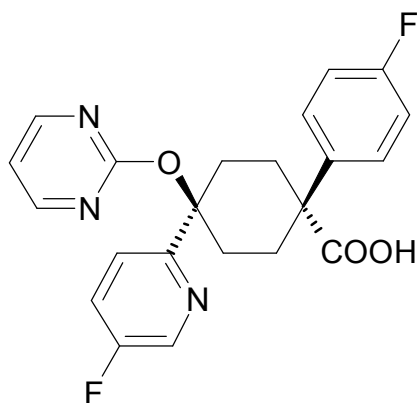
El compuesto del título se preparó a partir de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanocarbonitrilo análogamente a lo descrito en el Ejemplo 338.

MS(ESI⁺): 433 (M+23)

HPLC (Método LC18): Rt 5,71 min

Ejemplo 342

Ácido trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanocarboxamida como se describió en el Ejemplo 339.

MS(ESI⁺): 434 (M+23)

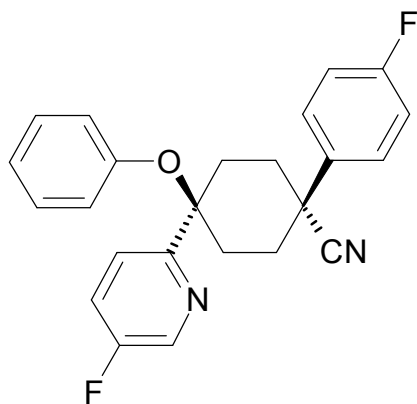
5 HPLC (Método LC18): Rt 4,36 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 200 MHz): 8,5 (d, 1H), 8,4 (d, 2H), 7,65 - 7,2 (m, 4H), 7,13 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 2,5 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H)

MP: 159°C

Ejemplo 343

10 trans-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-fenoxiciclohexanocarbonitrilo



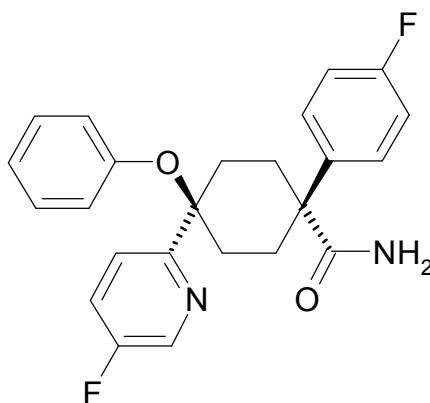
15 Se suspendieron 0,6 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y 0,36 g de acetato cúprico hidratado en 10 ml de tolueno. Se añadieron 4,3 g de diacetato de trifenilbismuto, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C durante 2 h. La mezcla se enfrió luego hasta 0°C, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 80:20) proporcionó 0,65 g del compuesto del título como una espuma blanca.

MS(ESI⁺): 391

HPLC (Método LC18): Rt 8,86 min

20 Ejemplo 344

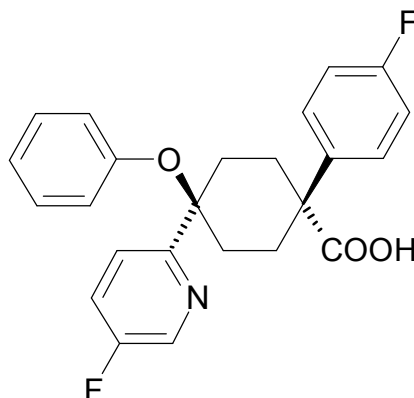
trans-1-(4-Fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-fenoxiciclohexanocarboxamida



Se obtuvieron 0,425 g del compuesto del título a partir de 0,65 g de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-fenoxyciclohexanocarbonitrilo análogamente a lo descrito en el Ejemplo 338.

Ejemplo 345

5 Ácido trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-fenoxyciclohexanocarboxílico



Se obtuvieron 346 mg del compuesto del título a partir de 425 mg de trans-1-(4-fluorofenil)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-fenoxyciclohexanocarboxamida y 0,4 g de ácido nitrosilsulfúrico análogamente a lo descrito en el Ejemplo 339.

MS(ESI⁺): 410

10 HPLC (Método LC18): Rt 8,04 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 200 MHz): 8,6 (d, 1H), 7,8 - 7,4 (m, 4H), 7,22- 7,05 (m, 4H), 6,85 (t, 1H), 6,5 (d, 2H), 2,5 - 2,0 (m, 6H), 1,9 (m, 2H)

MP: 237°C

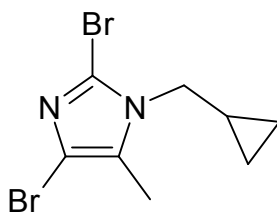
Ejemplo 346

15 2,4-Dibromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol y 2,5-dibromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol

Se lavaron 1,65 g de hidruro de sodio (al 50% en aceite mineral) con pentano en atmósfera de nitrógeno, se suspendieron en 40 ml de DMF y se enfriaron hasta 0°C. Se añadieron 9 g de 2,4-dibromo-5-metil-1H-imidazol como una disolución en 35 ml de DMF. Después se añadieron 5,5 g de bromometilciclopropano y la mezcla se agitó durante 16 h a 20°C. Se añadieron 250 ml de agua y EA, y la capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EA/tolueno 1:19) del residuo proporcionó 5,5 g de 2,4-dibromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol (aceite) y 4 g de 2,5-dibromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol (aceite).

Ejemplo 346-1

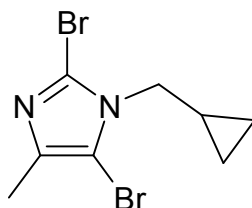
2,4-Dibromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol



TLC (EA/tolueno 1:9): R_f = 0,5

Ejemplo 346-2

2,5-Dibromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol

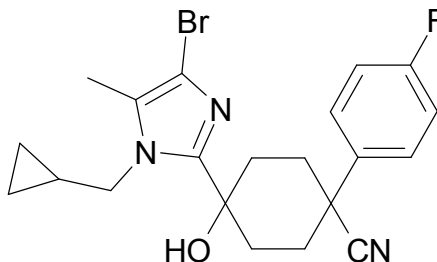


5

TLC (EA/tolueno 1:9): R_f 0,36

Ejemplo 347

cis-4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo



10

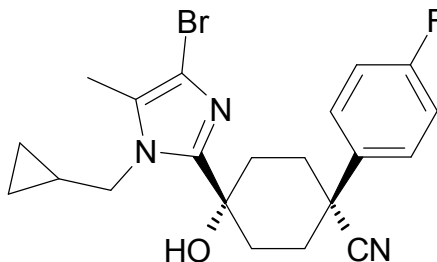
Se disolvieron 5,5 g de 2,4-dibromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol en 20 ml de THF anhidro y se enfriaron hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 12,9 mL de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se añadió una disolución de 4 g de 1-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo (240 g de gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 80:20 a 70:30) proporcionó 5 g del compuesto del título cis (sólido blanco) y 1,8 g del compuesto del título trans (sólido blanco).

15

Ejemplo 347-1

cis-4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo

20



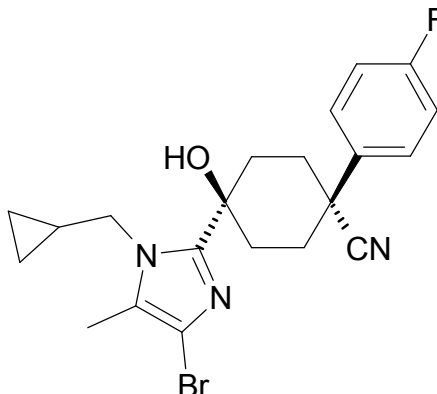
MS(ESI⁺): 433

HPLC (Método LC18): Rt 8,01 min

TLC (ciclohexano/EA 4:1): Rf 0,39

Ejemplo 347-2

trans-4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo



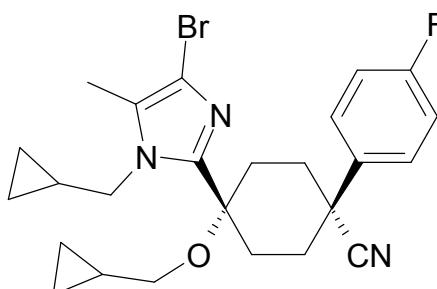
5 MS(ESI+): 433

HPLC (Método LC18): Rt 7,71 min

TLC (ciclohexano/EA 4:1): Rf 0,27

Ejemplo 348

cis-4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



10

Se disolvieron 2,5 g de cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y 1,56 g de bromometilciclopropano en 10 ml de una mezcla 4:1 de dioxano y DMF, se añadieron 0,46 g de hidruro de sodio (al 50% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 60°C. La mezcla se enfrió luego hasta 20°C y se trató con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA 9:1). Se obtuvieron 2,7 g del compuesto del título como un sólido blanco.

15

MS(ESI+): 488

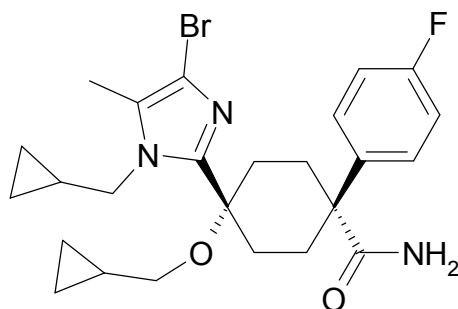
HPLC (Método LC18): Rt 9,3 min

20 TLC (ciclohexano/EA 3:2): Rf 0,65

Ejemplo 349

cis 4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida

4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-



Se disolvieron 0,6 g de cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 4 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió luego una disolución de 0,14 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH 99:1). Se obtuvieron 322 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

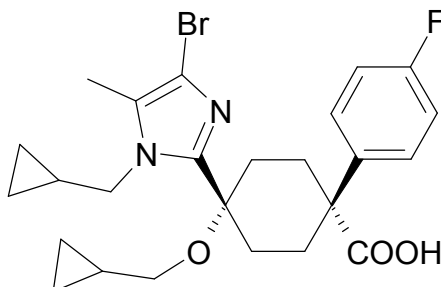
MS(ESI+): 504

HPLC (Método LC18): Rt = 7,71 min

Ejemplo 350

Ácido cis
fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-



Se disolvieron 0,3 g de cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadió 0,14 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 99:1 a 97:3). Se obtuvieron 0,11 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI+): 505

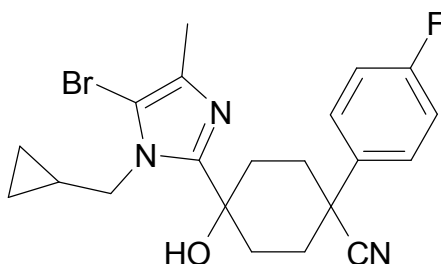
HPLC (Método LC19): Rt 9,8 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 7,4 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,1 (d, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 0,9 - 0,8 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 0,36 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

MP: 210°C

Ejemplo 351

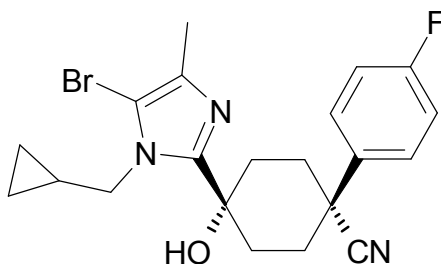
cis-4-(5-Bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 4 g de 2,5-dibromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol en 15 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 9,4 mL de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se añadió una disolución de 3 g de 1-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo (240 g de gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 80:20 a 70:30) proporcionó 2,4 g del compuesto del título cis (sólido blanco) y 1,1 g del compuesto del título trans (sólido blanco).

Ejemplo 351-1

cis-4-(5-Bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo



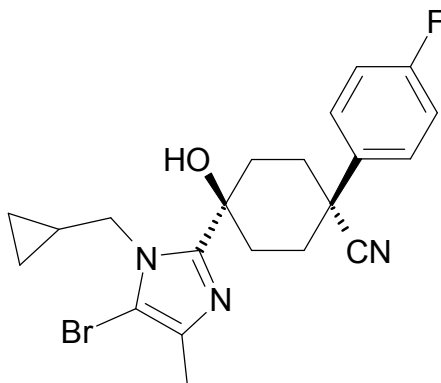
MS(ESI⁺): 433

HPLC (Método LC18): Rt 6,75 min

TLC (ciclohexano/EA 3:2): Rf 0,39

Ejemplo 351-2

trans-4-(5-Bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo



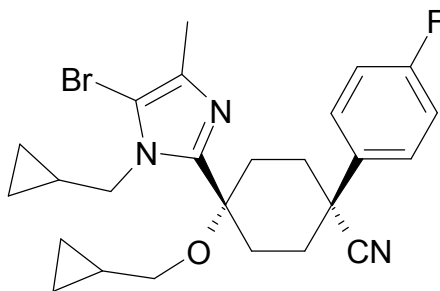
MS(ESI⁺): 433

HPLC (Método LC18): Rt 5,98 min

TLC (ciclohexano/EA 6:4): Rf. 0,27

Ejemplo 352

cis-4-(5-Bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



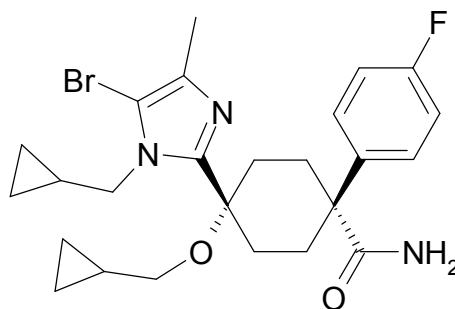
Se disolvieron 2,4 g de cis 4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo y 1,5 g de bromometilciclopropano en 10 ml de una mezcla 4:1 de dioxano y DMF, se añadió 0,46 g de hidruro de sodio (al 50% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 60°C. La mezcla se enfrió luego hasta 20°C y se trató con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA 4:1). Se obtuvieron 2,2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f = 0,55

Ejemplo 353

cis 4-(5-Bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida

4-(5-Bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-



Se disolvieron 0,6 g de cis 4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 9 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió luego una disolución de 0,2 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cristalización a partir de DIP/pentano. Se obtuvieron 520 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

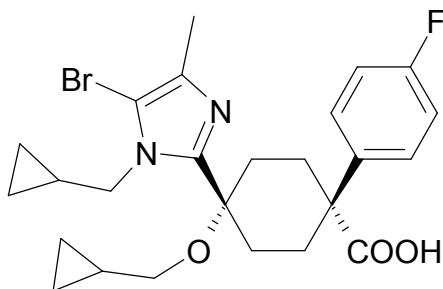
MS(ESI⁺): 504

TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,15

Ejemplo 354

Ácido cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-



Se disolvieron 0,5 g de cis 4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetónitrilo y DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadió 0,29 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 99:1 a 97:3). Se obtuvieron 0,25 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 505

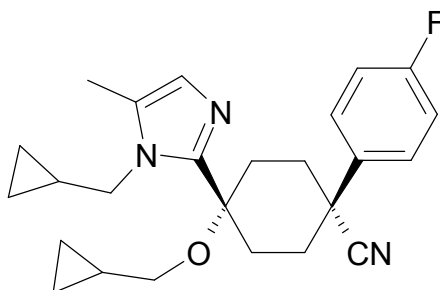
HPLC (Método LC19): Rt 7,8 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 7,45 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,1 (d, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 190°C

Ejemplo 355

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 2,5 g de cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 3,5 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después se añadieron 50 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EA/ciclohexano 1:4). Se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

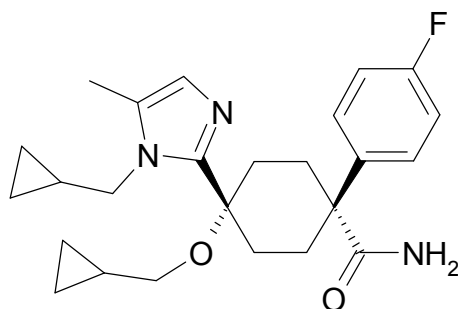
MS(ESI⁺): 408

HPLC (Método LC18): Rt 5,7 min

TLC (EA/HEP 2:3): Rf 0,27

Ejemplo 356

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida



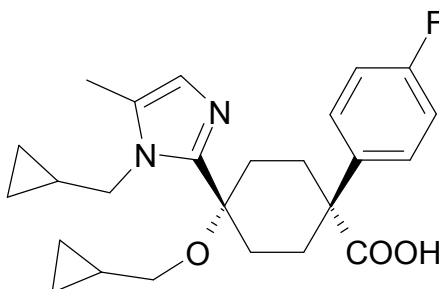
Se disolvieron 1,3 g de cis 4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 20 ml de MOH. La mezcla se calentó hasta 50°C, y se añadió una disolución de 0,36 g de hidróxido de potasio en 2 ml de agua, seguida de 0,6 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,6 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El residuo se cristalizó a partir de DIP. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 426

HPLC (Método LC18): Rt 4,66 min

Ejemplo 357

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 1,2 g de cis 4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,66 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 98:2 a 90:10). Se obtuvieron 0,65 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 427

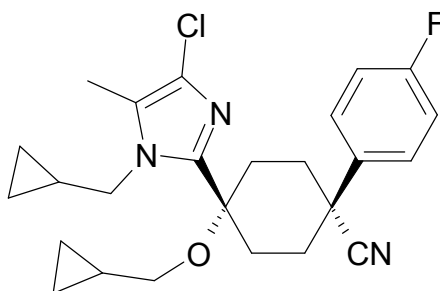
HPLC (Método LC18): Rt 4,98 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 7,42 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,1 (d, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 0,4 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

MP: 187°C

Ejemplo 358

cis-4-(4-Cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 1,1 g de cis-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C. Se añadieron 1,4 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano, y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución de 0,6 g de hexacloroetano en 5 ml de THF. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA 4:1). Se obtuvieron 0,79 g del compuesto del título como un sólido blanco.

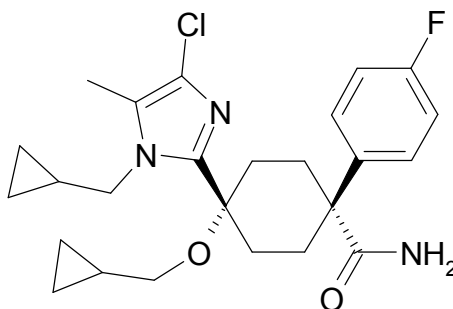
MS(ESI⁺): 442

TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,6

HPLC (Método LC18): R_t 8,5 min

Ejemplo 359

cis-4-(4-Cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida



Se disolvieron 0,79 g de cis-4-(4-cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 7 ml de MOH. La mezcla se calentó hasta 50°C y se añadió una disolución de 0,2 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 805 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

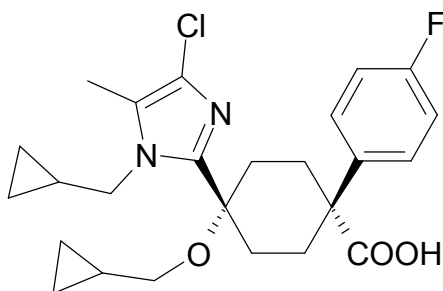
MS(ESI⁺): 460

HPLC (Método LC18): R_t = 7,4 min

Ejemplo 360

Ácido
fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

cis-4-(4-cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-



Se disolvieron 0,8 g de cis-4-(4-cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadió 0,61 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH/amoníaco acuoso conc., gradiente de 100:0:0 a 90:10:1). Se obtuvieron 0,489 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI+): 461

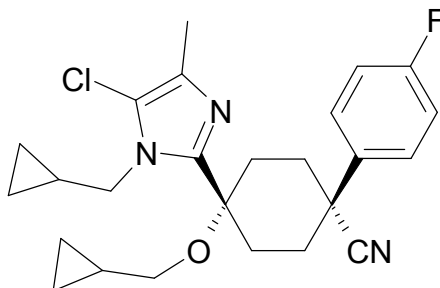
HPLC (Método LC19): Rt 9,9 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 7,4 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,05 (d, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 0,9 - 0,8 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 0,36 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

MP: 185°C

Ejemplo 361

cis-4-(5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 1,02 g de cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C. Se añadieron 1,3 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano, y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución de 0,54 g de hexacloroetano en 5 ml de THF. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA 4:1). Se obtuvieron 0,56 g del compuesto del título como un sólido blanco.

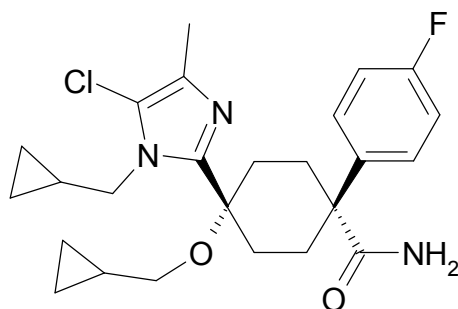
MS(ESI+): 442

HPLC (Método LC18): Rt 8,9 min

TLC (ciclohexano/EA 3:2): Rf 0,66

Ejemplo 362

cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida



Se disolvieron 0,59 g de cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 7 ml de MOH. La mezcla se calentó hasta 50°C, y se añadió una disolución de 0,15 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 605 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

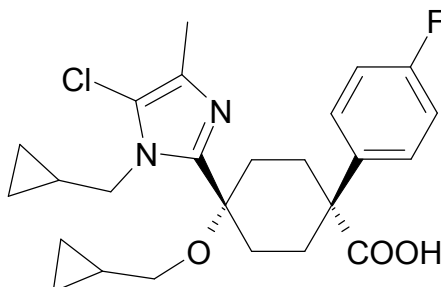
MS(ESI⁺): 460

HPLC (Método LC18): Rt = 7,7 min

Ejemplo 363

Ácido
fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-



Se disolvieron 0,6 g de cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadió 0,46 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH/amoniaco acuoso conc., gradiente de 100:0:0 a 90:10:1). Se obtuvieron 0,323 g del compuesto del título como un sólido blanco.

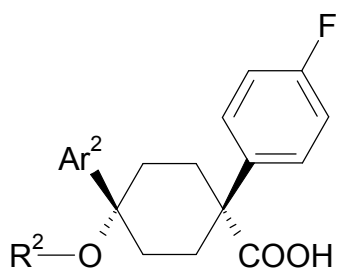
MS(ESI⁺): 461

HPLC (Método LC19): Rt 7,6 min

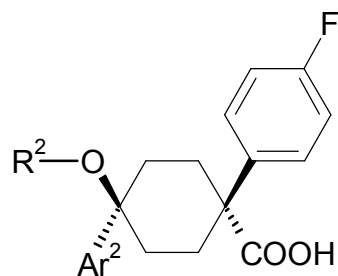
¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,1 (d, 2H), 2,8 (d, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,5 - 0,3 (m, 4H), 0,5 (m, 2H)

MP: 184°C

Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis-4-Ar²-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ie y los ácidos trans-4-Ar²-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula If enumerados en la Tabla 13.



le



lf

Tabla 13. Compuestos de ejemplo de las fórmulas le y lf

Ejemplo	Ar ²	R ₂	Fórmula, configuración	MS (ESI+)	HPLC (R _t Método) [min],	MP
364	1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	le cis	413	6,85 LC19	160°C
365 (1)	1-ciclopropilmetil-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	le cis	441	6,7 LC19	175°C
366	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	le cis	463	4,89 LC19	246°C
367	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lf trans	463	6,9 LC19	302°C
368	1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	le cis	427	7,1 LC19	182 - 184°C
369	5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lf trans	507	8,8 LC19	227°C
370	1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	le cis	429	7,0 LC19	205°C
371	1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	lf trans	429	9,5 LC19	193°C
372	1-ciclopropilmetil-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	le cis	457	8,0 LC19	215°C

(1) hidrocloreuro

datos ¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz)

5 Ejemplo 364

7,4 (m, 3H), 7,1 (m, 3H), 4,1 (d, 2H), 2,8 (d, 2H), 2,2 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,1 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,4 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

Ejemplo 365

10 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 4,3 (d, 2H), 2,9 (d, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,5 (m, 4H), 0,1 (m, 2H)

Ejemplo 366

7,6 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 4,48 (d, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,7 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

Ejemplo 367

5 7,6 - 7,4 (m, 4H), 7,2 - 7,0 (m, 4H), 4,45 (d, 2H), 2,8 (d, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 0,4 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

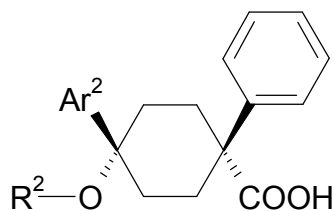
Ejemplo 368

7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 3,9 (d, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,0 - 1,7 (m, 4H), 1,0 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,35 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

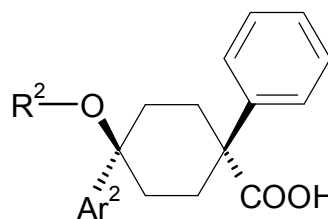
Ejemplo 369

10 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,15 (d, 2H), 2,8 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,0 - 1,8 (m, 4H), 1,05 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 0,4 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis-4-Ar²-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ig y los ácidos trans-4-Ar²-4-(alcoxi opcionalmente sustituido)-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ih enumerados en la Tabla 14.



Ig



Ih

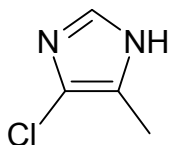
Tabla 14. Compuestos de ejemplo de las fórmulas Ig y Ih

Ejemplo	Ar ²	R2	Fórmula, configuración	MS (ESI+)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
373	4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropil-metilo	Ig cis	487	10 LC19	183°C
374	4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	Ig cis	503	1,42 LC20	174°C
375	5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	Ig cis	503	1,14 LC20	192°C
376	1-ciclopropilmetil-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	Ig cis	439	7,1 LC19	212°C
377	1-ciclopropilmetil-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropil-metilo	Ig cis	423	7,9 LC19	204°C
378	1-ciclopropilmetil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropil-metilo	Ig cis	463	5,88 LC19	308°C
379	1-ciclopropilmetil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropil-metilo	Ih trans	463	6,01 LC19	192
380	1-ciclopropilmetil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropil-metilo	Ig cis	463	6,04 LC19	257°C

Ejemplo	Ar ²	R2	Fórmula, configuración	MS (ESI+)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
381	1-ciclopropilmetil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lh trans	463	8,52 LC19	207°C
382	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lg cis	443	1,03 LC20	186°C
383	4-cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lg cis	443	2,17 LC20	188°C
384	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-butilo	lg cis	461	1,14 LC20	259°C
385	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	3-metil-oxetan-3-ilmetil	lg cis	474	1,07 LC20	162°C
386	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	2-metoxi-etilo	lg cis	447	4,28 LC21	149°C
387	1-ciclopropilmetil-4,5-dicloro-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lg cis	463	1,50 LC20	218°C
388	5-cloro-4-metil-1-n-propil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lg cis	431	1,04 LC20	130°C
389	5-cloro-4-metil-1-n-propil-1H-imidazol-2-ilo	3,3-dimetilbutilo	lg cis	461	1,17 LC20	201°C
390	5-cloro-4-metil-1-n-propil-1H-imidazol-2-ilo	2-metoxi-etilo	lg cis	435	0,94 LC20	152°C
391	5-cloro-1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	le cis	403	1,16 LC20	203°C
392	5-cloro-1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	3,3-dimetilbutilo	lg cis	433	1,34 LC20	195°C
393	5-cloro-4-terc-butil-1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lg cis	486	5,46 LC21	204°C
394	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-isopropil-1H-imidazol-2-ilo	ciclopropilmetilo	lg cis	472	1,18 LC20	131°C

Ejemplo 395

5-Cloro-4-metil-1H-imidazol



En un matraz de tres cuellos de 500 ml se disolvió 4-metil-imidazol (40 g, 487 mmol) en 40 ml de agua y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron lentamente 400 ml de una disolución al 13% de hipoclorito de sodio (1,5 eq.) manteniendo la temperatura debajo de 10°C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua fría (0°C) y se secó sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvieron 12,6 g del compuesto del título.

5 TLC (MOH/DCM 1:19): Rf 0,44

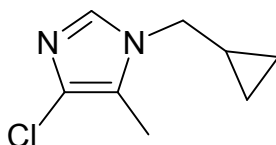
Ejemplo 396

5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol y 4-cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol

10 Se lavaron 4,7 g (118 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) con pentano en atmósfera de nitrógeno, se suspendieron en 100 ml de DMF y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió una disolución de 12,5 g (107 mmol) de 5-cloro-4-metil-1H-imidazol en 100 ml de DMF. Después se añadieron 5,5 g de bromometilciclopropano y la mezcla se agitó durante 16 h a 20°C. Se añadieron 250 ml de agua y EA, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EA/HEP, gradiente de 20:80 a 40:60) del residuo proporcionó 7,5 g de 4-cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol como un aceite y 3,6 g de 5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol como un aceite.

15 Ejemplo 396-1

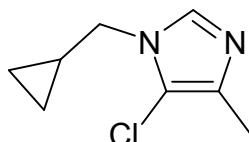
4-Cloro-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol



TLC (MOH/DCM 1:9): Rf = 0,68

20 Ejemplo 396-2

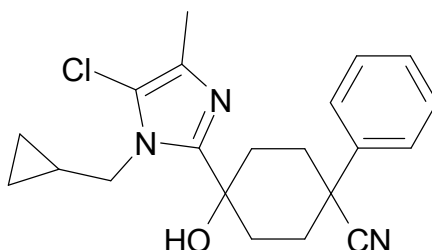
5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol



TLC (MOH/DCM 1:9): Rf = 0,63

Ejemplo 397

25 cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo

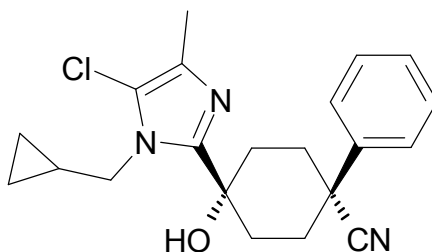


30 Se disolvieron 0,95 g de 5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol en 4 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 3,8 mL de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 min, se añadió una disolución de 1,1 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del

residuo (40 g de gel de sílice; HEP/EA, gradiente de 100:0 a 60:40) proporcionó 1,28 g del compuesto del título cis como un sólido blanco y 0,5 g del compuesto del título trans como un sólido blanco.

Ejemplo 397-1

cis-4-(5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo.

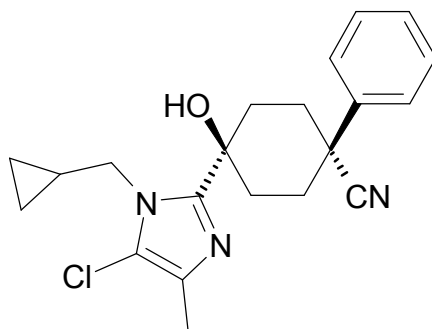


5

TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,5

Ejemplo 397-2

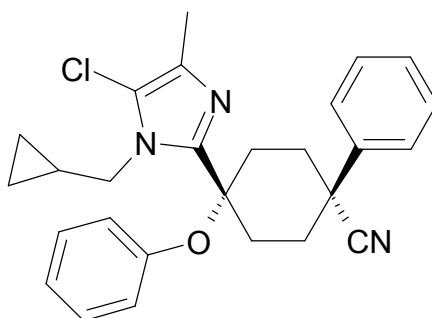
trans-4-(5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo



10 TLC (ciclohexano/EA 4:1): R_f 0,35

Ejemplo 398

cis-4-(5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

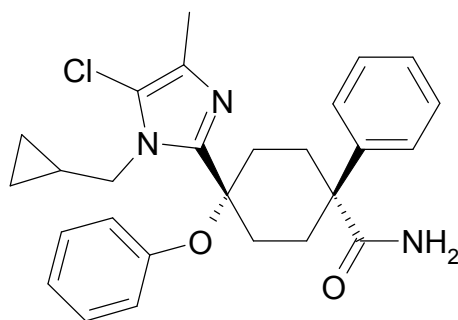


15 Se suspendieron 0,6 g de cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo y 0,134 g de cobre en tolueno. Se añadieron 3,6 g de diacetato de trifenilbismuto, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 3 h. La mezcla se filtró luego sobre celite y se lavó con EA (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para dar 0,52 g del compuesto del título como una espuma blanca.

20 TLC (DCM): R_f 0,75

Ejemplo 399

cis 4-(5-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-fenil-ciclohexanocarboxamida

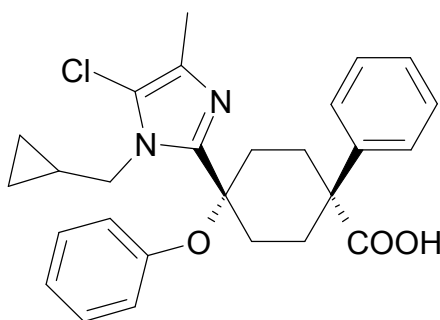


Se disolvieron 0,52 g de cis-4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió una disolución de 0,14 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 0,466 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (DCM/MOH 9:1): R_f 0,67

Ejemplo 400

Ácido cis 4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 0,46 g de cis 4-(5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarboxamida en 2 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,35 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/EA, gradiente de 99:1 a 80:20). Se obtuvieron 0,19 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 465

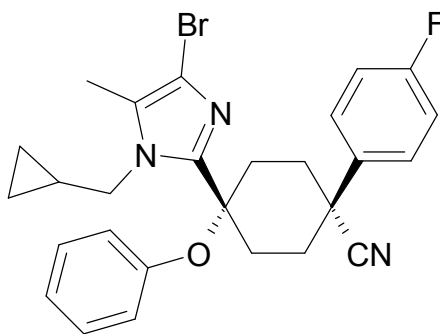
HPLC (Método LC20): R_t 1,17 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,1 (b, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,9 (m, 3H), 6,7 (m, 1H), 6,35 (d, 2H), 3,75 (d, 2H), 2,28-1,8 (b, 8H), 1,8 (s, 3H), 0,7 (m, 1H), 0,1 (m, 4H)

MP: 170°C

Ejemplo 401

cis-4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo

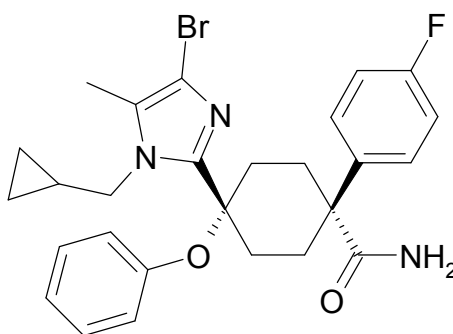


Se suspendieron 1,8 g de cis-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y 0,36 g de cobre en 20 ml de tolueno. Se añadieron 9,3 g de diacetato de trifenilbismuto, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 3 h. La mezcla se enfrió luego hasta 0°C, se trató con una disolución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 80:20) para dar 2 g del compuesto del título como una espuma blanca.

TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,75

Ejemplo 402

cis-4-(4-Bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida

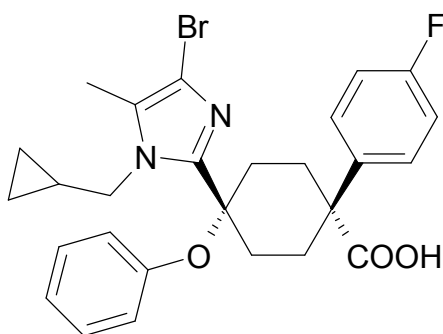


Se disolvieron 0,5 g de cis-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 9 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió luego una disolución de 0,2 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 0,3 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, HEP/EA, gradiente de 100:0 a 60:40) para dar 0,36 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,10

Ejemplo 403

Ácido cis-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 0,36 g de cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,24 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 99:1 a 97:3). Se obtuvieron 0,075 g del compuesto del título como un sólido blanco.

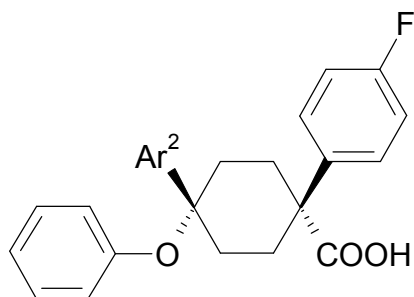
MS(ESI⁺): 527

HPLC (Método LC19): Rt 6,0 min

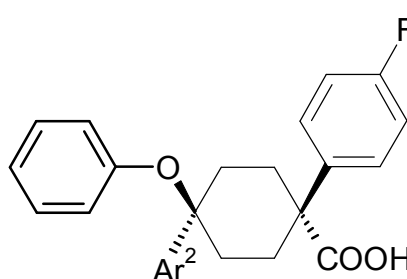
¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,4 (b, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (t, 4H), 6,9 (m, 1H), 6,55 (d, 2H), 4,1 (d, 2H), 2,4 - 2,1 (b, 8H), 2,2 (s, 3H), 0,8 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,25 (m, 2H)

MP: 158°C

Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis-4-Ar²-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ik y los ácidos trans-4-Ar²-4-fenoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Im enumerados en la Tabla 15.



Ik



Im

Tabla 15. Compuestos de ejemplo de las fórmulas Ik y Im

Ejemplo	Ar ²	Fórmula, configuración	MS (ESI ⁺)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
404	4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	Im trans	527	8,72 LC19	181°C
405	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	Ik cis	485	5,76 LC19	267°C
406	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	Im trans	485	5,57 LC19	255°C

Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis-1-Ar¹-4-Ar²-4-ciclopropilmetoxi-ciclohexanocarboxílicos de la fórmula In enumerados en la Tabla 16.

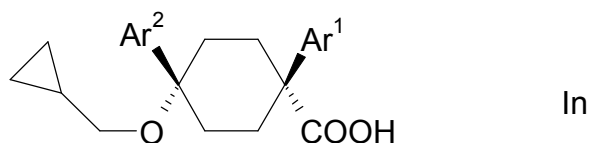
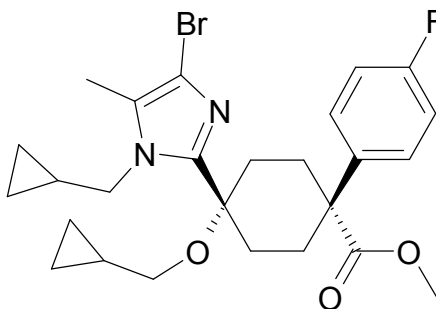


Tabla 16. Compuestos de ejemplo de la fórmula In.

Ejemplo	Ar ¹	Ar ²	MS (ESI+)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
407	piridin-3-ilo	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	444	0,8 LC20	245°C
408	4-metanosulfonilfenilo	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	522	0,96 LC20	156°C.
409	3-trifluorometoxi-fenilo	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	527	1,18 LC20	205°C
410	4-trifluorometoxi-fenilo	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	527	1,16 LC20	106°C
411	6-metilpiridin-3-ilo	5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	495	3,35 LC21	120°C
412	4-metilfenilo	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	459	1,05 LC20	163°C
413	3-metanosulfonilfenilo	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	523	0,95 LC20	229°C
414	3-trifluorometoxi-fenilo	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	529	5,26 LC21	222°C
415	6-metilpiridin-3-ilo	1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	471	0,77 LC20	186°C

Ejemplo 416

Éster metílico del ácido cis-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



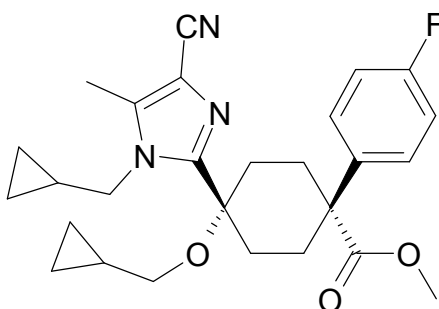
Se suspendieron 1,28 g (5 mmol) de ácido cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico y carbonato de potasio (0,7 g, 5 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió yodometano (0,32 ml, 1 eq.) y la mezcla se agitó durante 18 h a 20°C. El medio de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio,

y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 70:30) para dar 0,541 g del compuesto del título como una espuma blanca.

TLC (ciclohexano/EA 4:1): R_f 0,38

Ejemplo 417

- 5 Éster metílico del ácido cis-4-(4-ciano-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico

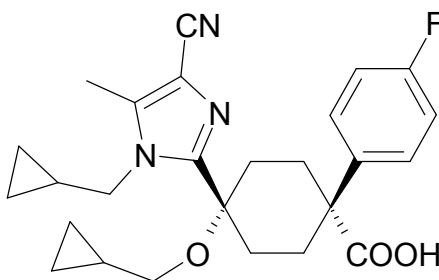


- 10 Se disolvieron 0,4 g (0,77 mmol) de éster metílico del ácido cis 4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico en tolueno desgaseado (8 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron luego yoduro de potasio (25 mg, 0,15 mmol), cianuro de sodio (45 mg, 0,93 mmol) y yoduro de cobre (14,7 mg, 0,08 mmol), seguidos de N,N'-dimetil-etilenodiamina (0,08 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y EA (20 ml), y se añadió una disolución (1 N) de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó durante 10 min. Luego se extrajo la capa acuosa con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 70:30). Se obtuvieron 0,3 g del compuesto del título como un aceite.

TLC (ciclohexano/EA 4:1): R_f 0,23

Ejemplo 418

- 20 Ácido cis-4-(4-ciano-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



- 25 Se disolvieron 0,3 g (0,64 mmol) de éster metílico del ácido cis 4-(4-ciano-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico en 3 ml de una mezcla 1:1:1 de THF, MOH y agua. Se añadió una disolución 1 N de hidróxido sódico (1,29 ml) y la disolución se calentó hasta 60°C durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se absorbió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 0,16 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 452

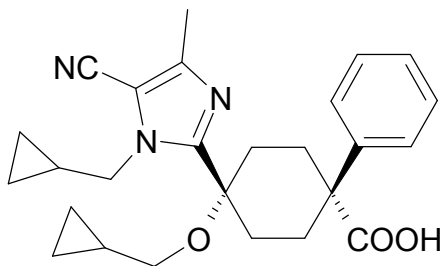
- 30 HPLC (Método LC19): Rt 9,33 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,3 (b, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,15 (d, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 0,9 - 0,8 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 0,36 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

MP: 245°C

Ejemplo 419

Ácido cis-4-(5-ciano-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



Análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 418, se preparó el compuesto del título comenzando por ácido cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico.

5 Sólido blanco.

MS(ESI⁺): 434

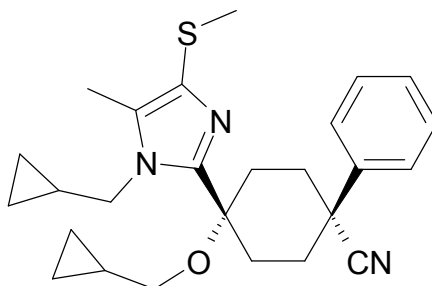
HPLC (Método LC20): Rt 1,26 min

10 ¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,3 (b, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,05 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 228°C

Ejemplo 420

cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-4-metilsulfanil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



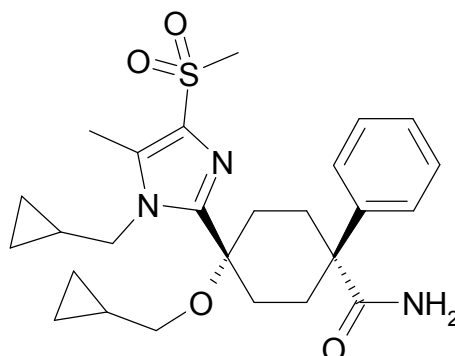
15 Se disolvieron 1,03 g de cis-4-(4-bromo-1-ciclopropilmetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C. Se añadieron 1,1 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano, y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución de 0,55 g de éter S-metílico del ácido metanotiosulfónico en 5 ml de THF. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío.

20 El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA 9:1). Se obtuvieron 0,37 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

TLC (ciclohexano/EA 4:1): R_f 0,5

Ejemplo 421

25 cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-4-metanosulfonil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida



Se disolvieron 0,36 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-4-metilsulfanil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 7 ml de MOH. La mezcla se calentó hasta 50°C, y se añadió una disolución de 0,1 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 0,5 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras seis porciones de 0,5 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55°C. Se trató luego con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 319 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

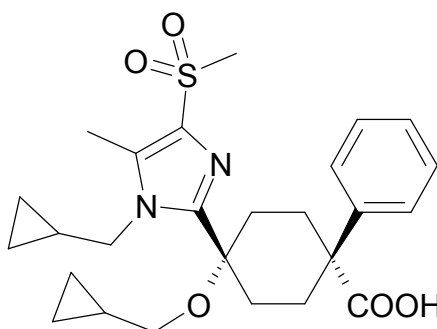
MS(ESI⁺): 486

HPLC (Método LC18): Rt = 4,53 min

TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0,54

Ejemplo 422

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-4-metanosulfonil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 0,319 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-5-metil-4-metanosulfonil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida en 4 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,23 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH/amoníaco acuoso conc., gradiente de 100:0:0 a 90:10:1). Se obtuvieron 0,277 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 487

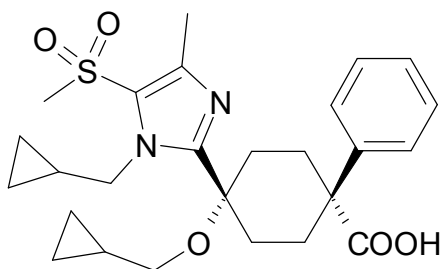
HPLC (Método LC19): Rt 9,0 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,3 (b, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 2,8 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 0,9 - 0,8 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 0,36 (m, 4H), 0,0 (m, 2H)

MP: 242°C

Ejemplo 423

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-metanosulfonil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 422, se preparó el compuesto del título comenzando por cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y se aisló en la forma de sal del ácido metanosulfónico del ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-

MS(ESI⁺): 487

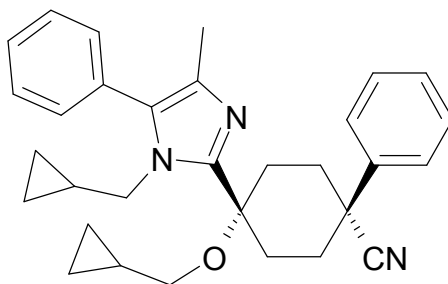
HPLC (Método LC20): Rt 1,11 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,3 (b, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 4,3 (d, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8 (d, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3-1,9 (m, 8H), 1,1 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,4 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 206°C

Ejemplo 424

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

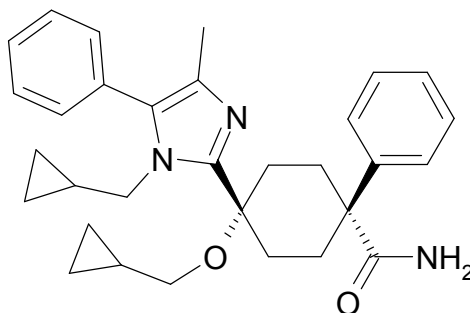


Se disolvieron 0,5 g de cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de tolueno degaseado. Se añadieron trimetil(fenil)estaño (0,334 g, 1,3 eq.) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 20%) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar, se añadió una disolución acuosa al 5% p/p de fluoruro de potasio (25 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa acuosa se extrajo tres veces con 25 de DCM cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 60:40). Se obtuvo 0,18 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,64

Ejemplo 425

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida

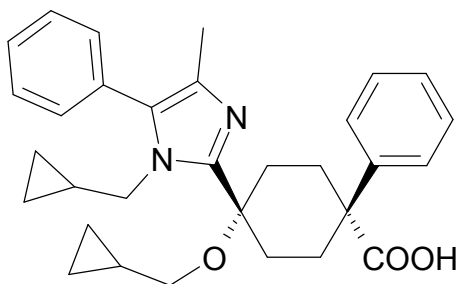


Se hidrolizaron 0,18 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo como se describió anteriormente, usando hidróxido de potasio y peróxido de hidrógeno en MOH. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 162 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

5 TLC (DCM/MOH 9:1): R_f 0,34

Ejemplo 426

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



10 Se hidrolizaron 0,16 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida como se describió anteriormente, usando tetrafluoroborato de nitrosonio en DMF. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 0,16 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 485

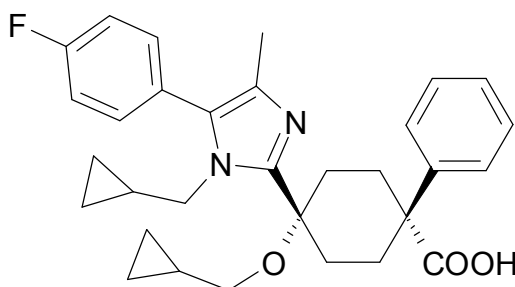
HPLC (Método LC20): R_t 1,11 min

15 ¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,3 (b, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,4 - 7,2 (m, 8H), 4,1 (d, 2H), 2,9 (d, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,2 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,6 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,2 (m, 2H), 0,1 (m, 2H), -0,4 (m, 2H)

MP: 218°C

Ejemplo 427

20 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-[1-ciclopropilmetil-5-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-1-fenilciclohexanocarboxílico



Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se preparó el compuesto del título a partir de cis-4-(5-bromo-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y se obtuvo tri(n-butil)-(4-fluorofenil)-estaño como un sólido blanco.

25 MS(ESI⁺): 503

HPLC (Método LC18): R_t 3,87 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,1 (b, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 9H), 4,0 (m, 2H), 2,8 (d, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,8 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,5 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,1 (m, 4H), -0,6 (m, 2H)

MP: 199°C

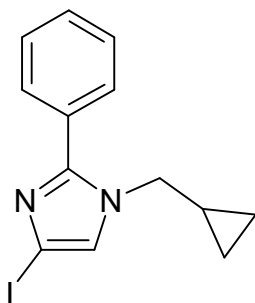
30 Ejemplo 428

1-Ciclopropilmetil-4-yodo-2-fenil-1H-imidazol y 1-ciclopropilmetil-5-yodo-2-fenil-1H-imidazol

Se lavaron 0,6 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) con pentano en atmósfera de nitrógeno, se suspendieron en 20 ml de THF y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió una disolución de 3,4 g (12,5 mmol) de 4(5)-yodo-2-fenilimidazol en THF (10 ml), y la suspensión se agitó durante 30 min. Luego se añadieron 2 g de bromometilciclopropano y 2,5 g de yoduro de potasio, y la mezcla se agitó durante 16 h a 20°C. Se añadieron 250 ml de agua y EA, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EA/ciclohexano, gradiente de 10:90 a 40:60) del residuo proporcionó 2 g de 1-ciclopropilmetil-4-yodo-2-fenil-1H-imidazol como un sólido blanco y 0,78 g de 1-ciclopropilmetil-5-yodo-2-fenil-1H-imidazol como un aceite.

Ejemplo 428-1

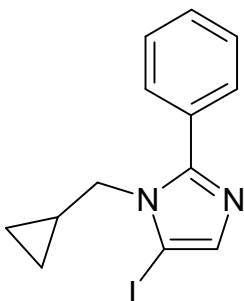
1-Ciclopropilmetil-4-yodo-2-fenil-1H-imidazol



TLC (EA/HEP 2:3): $R_f = 0,5$

Ejemplo 428-2

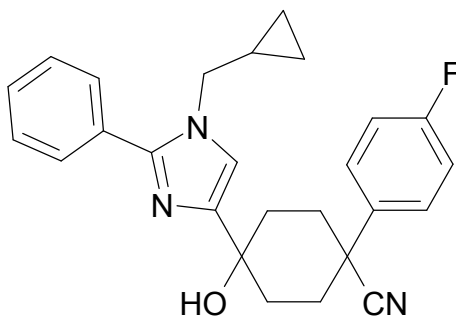
1-Ciclopropilmetil-5-yodo-2-fenil-1H-imidazol



TLC (EA/HEP 2:3): $R_f = 0,3$

Ejemplo 429

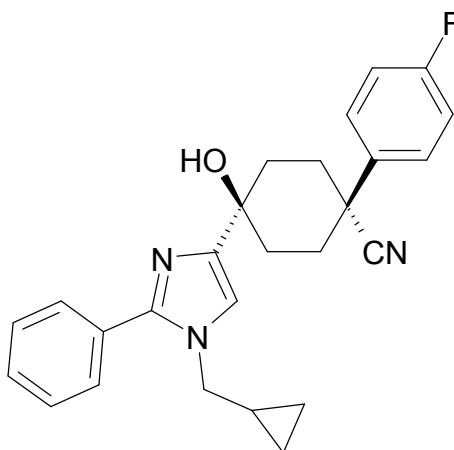
cis-4-(1-Ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 2 g de 1-ciclopropilmetil-4-yodo-2-fenil-1H-imidazol en 10 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 4,24 mL de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se añadió una disolución de 1,1 g de 1-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo (80 g de gel de sílice; HEP/EA, gradiente de 90:10 a 60:40) proporcionó 0,445 g del compuesto del título trans como un sólido blanco y 1,4 g del compuesto del título cis como un sólido blanco.

Ejemplo 429-1

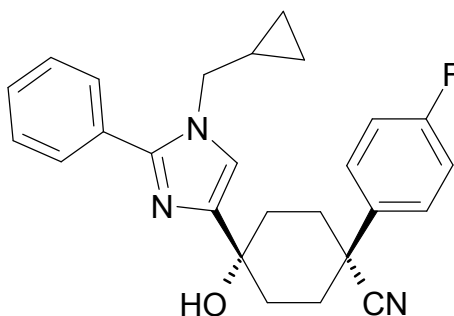
10 trans-4-(1-Ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo



TLC (DCM/MOH 19:1): R_f 0,3

Ejemplo 429-2

cis-4-(1-Ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxyciclohexanocarbonitrilo

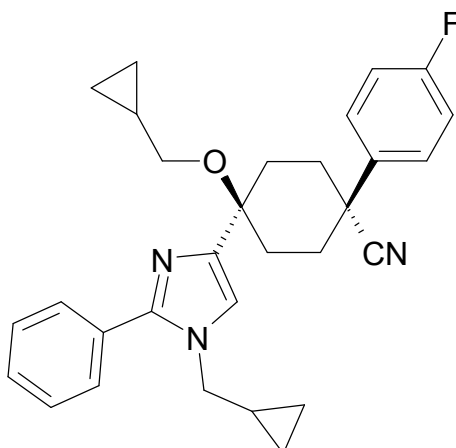


15

TLC (DCM/MOH 19:1): R_f 0,24

Ejemplo 430

trans-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo

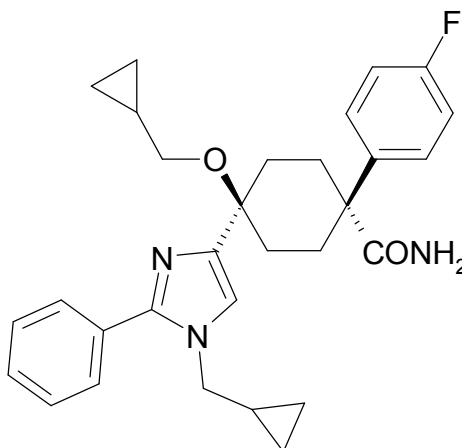


Se disolvieron 1,27 g de trans-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y bromometilciclopropano (0,57 ml) en una mezcla 3:1 de dioxano y DMF (6 ml). Se añadieron 0,244 g de hidruro de sodio (60% en aceite mineral), y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 18 h. La mezcla se vertió luego en ácido clorhídrico acuoso al 0,1 N y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 60:40) para dar 1,22 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (ciclohexano/EA 3:2): Rf 0,46

Ejemplo 431

trans-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida

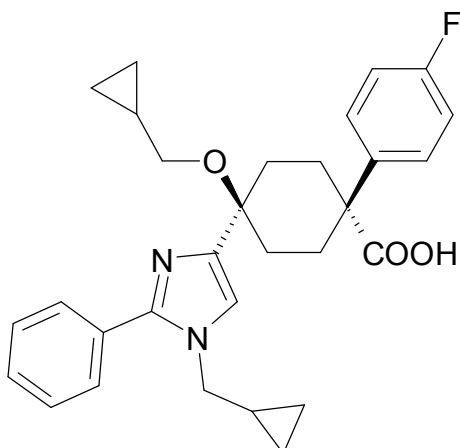


Se disolvieron 1,22 g de trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo en 26 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió luego una disolución de 0,29 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 1 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 1 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 1,25 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0,33

Ejemplo 432

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 1,25 g de trans-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida en 4 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,9 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/EA, gradiente de 99:1 a 80:20). Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 489

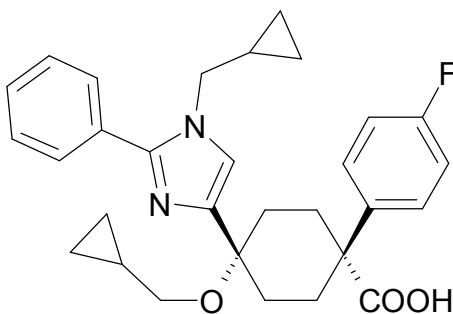
10 HPLC (Método LC19): Rt 8,0 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,4 (b, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (t, 2H), 3,9 (d, 2H), 3,0 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,1 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,25 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 209°C

Ejemplo 433

15 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico



Análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 432, se preparó el compuesto del título comenzando por cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo y se obtuvo como un sólido blanco.

20 MS(ESI⁺): 489

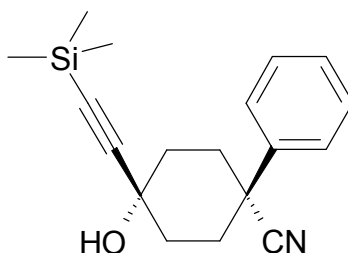
HPLC (Método LC19): Rt 7,5 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,4 (b, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (t, 2H), 3,9 (d, 2H), 3,0 (d, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,1 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,2 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 198°C

25 Ejemplo 434

cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-trimetilsilanilethynilciclohexanocarbonitrilo

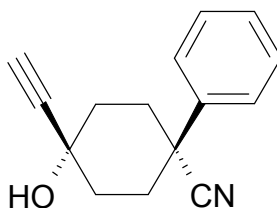


Se disolvió etinil(trimetil)silano (3,6 g, 37 mmol) en THF (50 ml). La disolución se enfrió hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (14,8 ml, 37 mmol). Después de agitar durante 1 h a -70°C , se añadió una disolución de 6,7 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -70°C . Después se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 ml), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 8 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0,46

Ejemplo 435

cis-4-Etinil-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

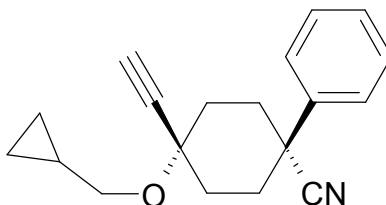


Se disolvieron 8 g de cis-4-hidroxi-1-fenil-4-trimetilsilaniletnilciclohexanocarbonitrilo en 50 ml de THF. La disolución se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió ácido acético (4,6 ml, 4 eq.) seguido de una disolución 1 M de fluoruro de tetra(n-butil)amonio en THF (31 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 h, luego se añadió una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 6 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0,27

Ejemplo 436

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-etinil-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

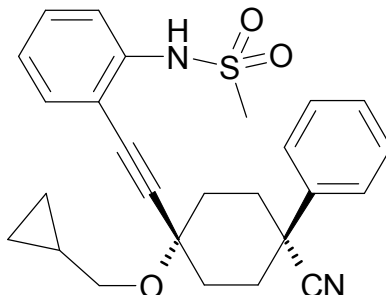


Se disolvieron 6 g de cis-4-etinil-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y 3,1 ml de bromometilciclopropano en DMF seca. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadieron gota a gota 1,5 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó entre 0°C y 20°C durante 24 h. La mezcla se vertió luego en 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/EA, 4:1) para dar 4,5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (ciclohexano/EA 3:2): Rf 0,64

Ejemplo 437

N-[2-(cis-4-ciano-1-ciclopropilmetoxi-4-fenilciclohexiletinil)-fenil]-metanosulfonamida

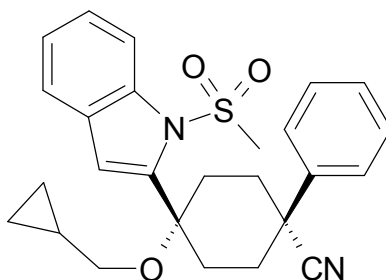


Se disolvieron 2,5 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-etinil-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y N-(2-yodo-fenil)-metanosulfonamida (2,65 g) en 50 ml de THF desgaseado. Se añadieron luego yoduro de cobre (I) (0,17 g) y N,N-diisopropil-etilamina (1,56 ml) seguidos de 0,314 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La disolución se sometió a reflujo durante 3h. La mezcla se vertió en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/EA, 17:3) para dar 3 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0,32

Ejemplo 438

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

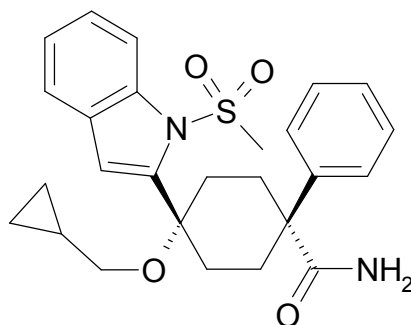


Se disolvieron 3 g de N-[2-(cis-4-ciano-1-ciclopropilmetoxi-4-fenilciclohexiletinil)-fenil]-metanosulfonamida, yoduro de cobre (I) (0,124 g) y trietilamina (0,94 ml) en DMF seca (22 ml). La disolución se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se vertió en 50 ml) y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano/EA 9:1) para dar 2,5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0,51

Ejemplo 439

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida

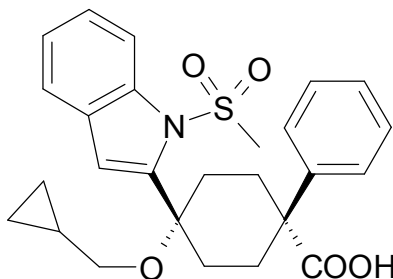


Se disolvieron 1,4 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 35 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió una disolución de 0,33 g de hidróxido de potasio en 2 ml de agua, seguida de 2 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 2 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/EA, gradiente de 95:5 a 80:20). Se obtuvo 0,99 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,16

Ejemplo 440

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 0,56 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida en 4 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,266 g de ácido nitrosilsulfúrico. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 99:1 a 97:3). Se obtuvieron 0,38 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI⁺): 466

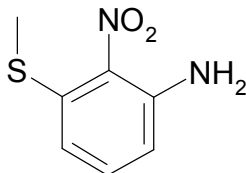
HPLC (Método LC21): Rt 5,52 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,2 (b, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,15 - 7,0 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,95 (d, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 0,8 (m, 1H), 0,25 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 152°C

Ejemplo 441

3-Metilsulfanil-2-nitrofenilamina

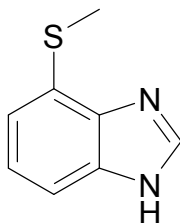


Se disolvieron 20 g de 3-cloro-2-nitroanilina en 230 ml de DMF seca. La mezcla se enfrió hasta -0°C y se añadió metanotiolato de sodio (10 g) en porciones. La mezcla se agitó durante 2 h a 20°C. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se absorbió en 200 ml de agua y EA (200 ml cada vez). La capa acuosa se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (300 g gel de sílice; ciclohexano/EA, gradiente de 100:0 a 50:50). Se obtuvieron 8,3 g del compuesto del título como un sólido rojo.

TLC (HEP/EA 4:1): R_f 0,28

Ejemplo 442

4-Metilsulfanil-1H-benzoimidazol



Se disolvieron 6 g de 3-metilsulfanil-2-nitrofenilamina en 150 ml de ácido acético glaciar y 60 ml de ortoformiato de trimetilo. Se añadió polvo de zinc (7 g), y la mezcla se agitó durante 2 h a 60°C. Los sólidos se eliminaron por filtración, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se absorbió en agua y EA (200 ml cada vez) y se convirtió a una base con carbonato de potasio. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con EA, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (200 g gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 90:10). Se obtuvieron 2 g del compuesto del título como un sólido blanquecino.

TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0,46

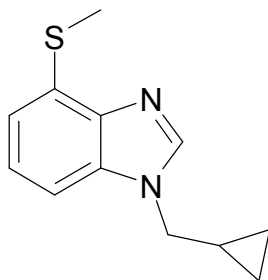
Ejemplo 443

1-Ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol y 1-ciclopropilmetil-7-metilsulfanil-1H-benzoimidazol

Se disolvieron 2 g de 4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol en 20 ml de DMF seca. Se añadió en porciones 0,6 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a 20°C, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió bromometilciclopropano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 20°C. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se absorbió en agua y EA (100 ml cada vez). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EA, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (100 g gel de sílice; DCM/EA, gradiente de 100:0 a 80:20) para dar 1,2 g de 1-ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol y 0,8 g de 1-ciclopropilmetil-7-metilsulfanil-1H-benzoimidazol.

Ejemplo 443-1

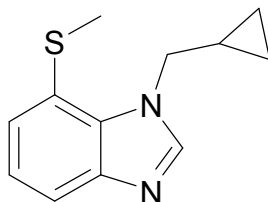
1-Ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol



TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0,70

Ejemplo 443-2

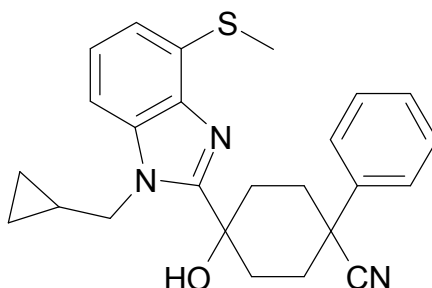
1-Ciclopropilmetil-7-metilsulfanil-1H-benzoimidazol



TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0,59

Ejemplo 444

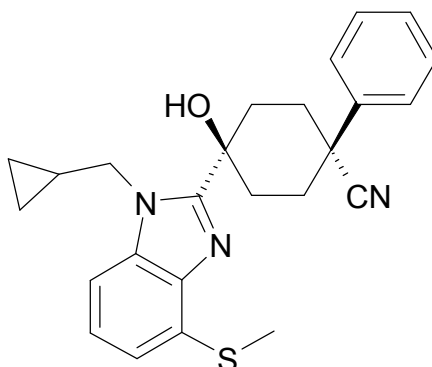
cis-4-(1-Ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(1-ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



5 Se disolvieron 1,8 g de 1-ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol en 15 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 3,63 mL de una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. Después de 1 h, se añadió una disolución de 1,6 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo (120 g de gel de sílice; DCM/EA, gradiente de 100:0 a 90:10) proporcionó 0,833 g del compuesto del título trans como un sólido blanco y 1,4 g del compuesto del título cis como un sólido blanco.

Ejemplo 444-1

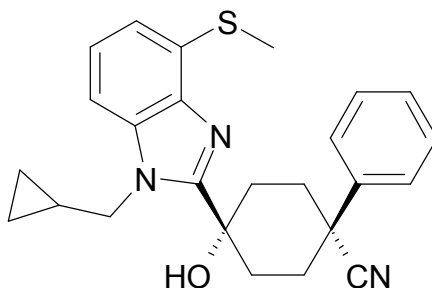
trans-4-(1-Ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



15 TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,74

Ejemplo 444-2

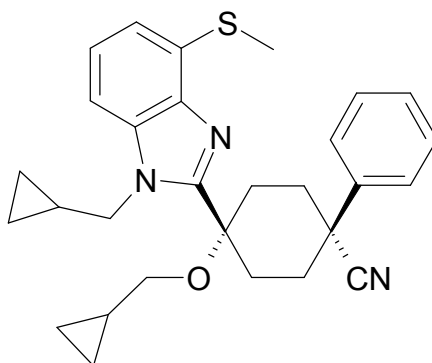
cis-4-(1-Ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,66

20 Ejemplo 445

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

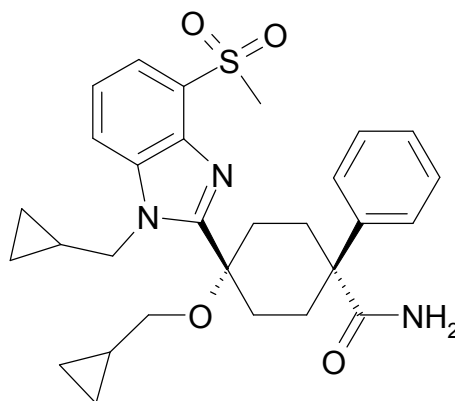


Análogamente a los procedimientos anteriormente descritos, comenzando por 1,4 g de cis-4-(1-ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo, se obtuvieron 1,4 g del compuesto del título como un sólido blanco.

5 TLC (ciclohexano/EA 3:2): Rf 0,67

Ejemplo 446

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metanosulfonil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxamida

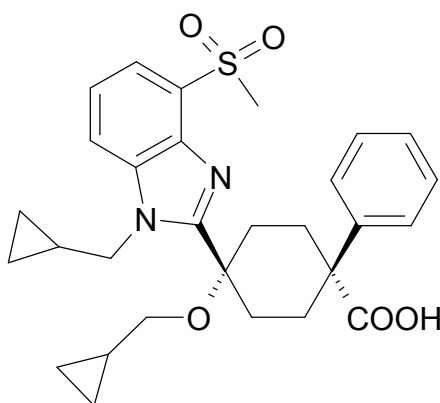


10 Se disolvieron 1,4 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en una mezcla 5:1 de MOH y 1-metilpirrolidin-2-ona (30 ml). La mezcla se enfrió hasta 50°C . Se añadió luego una disolución de 0,34 g de hidróxido de potasio en 2 ml de agua, seguida de 1 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras siete porciones de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 0,425 g del compuesto del título como un sólido blanco.

15 TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0,34

Ejemplo 447

20 Ácido fenilciclohexanocarboxílico cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-4-metanosulfonil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-



Análogamente a los procedimientos anteriormente descritos, se hidrolizaron 0,46 g de cis-4-(1-ciclopropilmetil-4-metanosulfonil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarboxamida usando tetrafluoroborato de nitrosonio para dar 0,395 g del compuesto del título como un sólido blanco.

5 TLC (DCM/MOH 19:1): R_f 0,30

MS(ESI⁺): 523

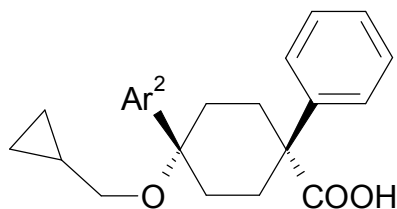
HPLC (Método LC20): R_t 1.24 min

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,4 (b, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,2 (t, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,3(s, 3H), 2,9 (d, 2H), 2,35 - 2,15 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 0,55 (m, 4H), 0,35 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

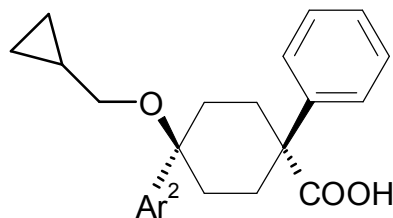
10

MP: 227°C

Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis-4-Ar²-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ip y los ácidos trans-4-Ar²-4-ciclopropilmetoxi-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula Iq enumerados en la Tabla 17.



Ip



Iq

15

Tabla 17. Compuestos de ejemplo de las fórmulas Ip e Iq

Ejemplo	Ar ²	Fórmula, configuración	MS (ESI ⁺)	HPLC (R _t [min], Método)	MP
448	3-ciclopropilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo	Ip cis	446	1,21 LC20	243°C
449 (1)	1-ciclopropilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-ilo	Ip cis	449	5,34 LC21	97°C
450 (2)	5-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	Ip cis	479	1,26 LC20	218°C
451	5-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilo	Iq trans	479	1,28 LC20	161°C

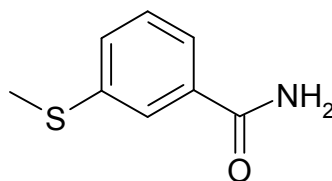
Ejemplo	Ar ²	Fórmula, configuración	MS (ESI+)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
452	1-ciclopropilmetil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilo	lp cis	463	1,13 LC20	243°C
453	1-ciclopropilmetil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilo	lq trans	463	1,2 LC20	246°C
454	1-ciclopropilmetil-5-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-ilo	lp cis	523	1,11 LC20	310°C
455	1-ciclopropilmetil-7-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-ilo	lp cis	523	1,2 LC20	165°C

(1) sal del ácido tetrafluorobórico

(2) hidrocloreuro

Ejemplo 456

3-Metilsulfanilbenzamida



5

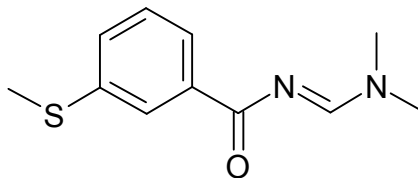
Se suspendieron 10 g de ácido 3-metilsulfanilbenzoico y 0,05 ml de DMF en 50 ml de DCM. Se añadieron 9 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se absorbió en 30 ml de tolueno y se transfirió a un frasco a presión. Se añadieron 180 ml de una disolución 0,5 M de amoníaco en dioxano, el frasco se selló y la mezcla se calentó hasta 120°C durante 5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se absorbió en agua y EA. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 8,6 g del compuesto del título como un sólido marrón.

10

TLC (DCM/MOH 9:1): R_f = 0,36

Ejemplo 457

15 N-[1-Dimetilaminometilideno]-3-metilsulfanilbenzamida



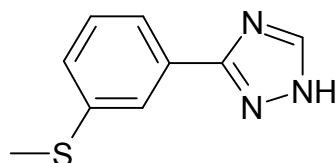
Se calentaron 8,5 g de 3-metilsulfanilbenzamida y 18 ml de dimetilformamida dimetil acetal a 120°C mientras se eliminaba el metanol formado por destilación. Después de calentar durante 3 h, los volátiles se eliminaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (300 g gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 8 g del compuesto del título como un aceite.

20

TLC (DCM/MOH 9:1): R_f = 0,81

Ejemplo 458

3-(3-Metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4]triazol



Se disolvieron 8 g de N-[1-dimetilaminometilideno]-3-metilsulfanil-benzamida en 80 ml de ácido acético glacial. Se añadieron 2 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (300 g gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 4,5 g del compuesto del título como un aceite.

TLC (DCM/MOH 9:1): R_f = 0,32

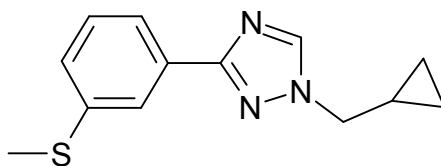
Ejemplo 459

1-Ciclopropilmetil-3-(3-metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4] triazol y 1-ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4] triazol

Se disolvieron 4,5 g de 3-(3-metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4] triazol en 40 ml de DMF seca. Se añadió en porciones 1 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) a 0°C. Después de agitar a 20°C durante 1 h, se añadió bromometilciclopropano (2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 20°C. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se absorbió en agua y EA (100 ml cada vez). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (240 g gel de sílice; HEP/EA, gradiente de 100:0 a 60:40) para dar 1,7 g de 1-ciclopropilmetil-3-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-[1, 2, 4] triazol y 1,9 g de 1-ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-[1, 2, 4] triazol.

Ejemplo 459-1

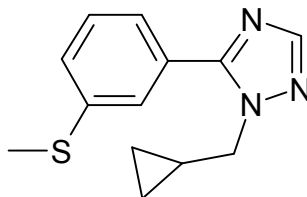
1-Ciclopropilmetil-3-(3-metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4] triazol



TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,27

Ejemplo 459-2

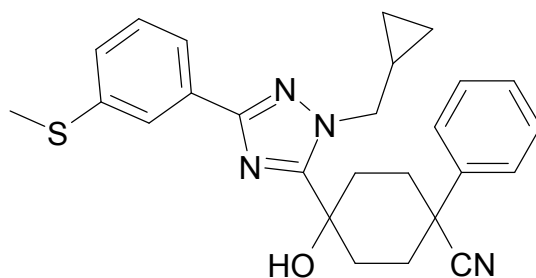
1-Ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4] triazol



TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,20

Ejemplo 460

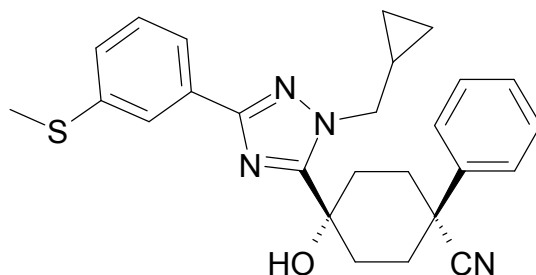
cis-4-[2-Ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-[2-ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



Se disolvieron 1,7 g de 1-ciclopropilmetil-3-(3-metilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4]triazol en 15 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 3,05 mL de una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 min, se añadió una disolución de 1,1 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo (120 g de gel de sílice; HEP/EA, gradiente de 90:10 a 60:40) proporcionó 1,6 g del compuesto del título cis como un sólido blanco y 0,58 g del compuesto del título trans como un sólido blanco.

10 Ejemplo 460-1

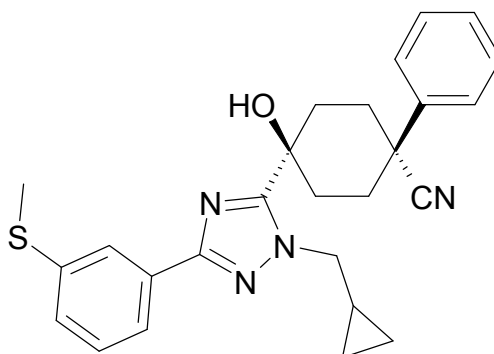
cis-4-[2-Ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,58

Ejemplo 460-2

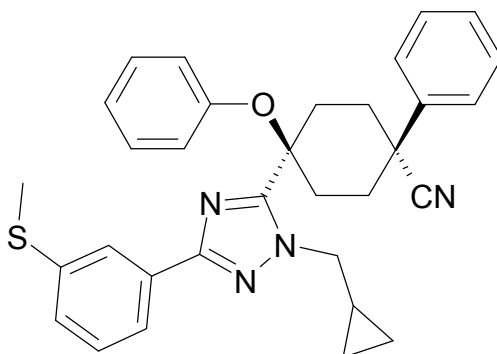
15 trans-4-[2-Ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,52

Ejemplo 461

trans-4-[2-Ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanil-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-fenoxi-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

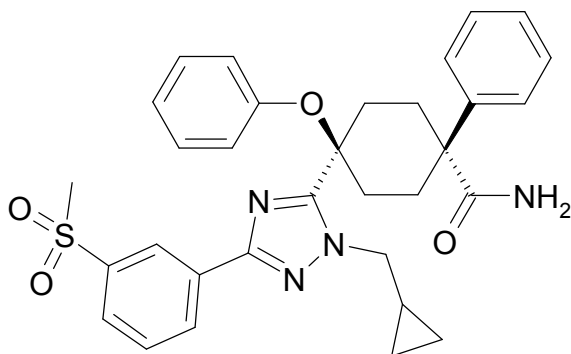


Se suspendieron 0,58 g de trans-4-[2-ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y 0,11 g de cobre en tolueno (5 ml). Se añadieron 2,9 g de diacetato de trifenilbismuto, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 18 h. La mezcla se filtró luego sobre celite y se lavó con EA (100 ml). Las disoluciones combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, HEP/EA, gradiente de 100:0 a 90:10) para dar 0,535 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (HEP/EA 3:2): R_f 0,9

Ejemplo 462

trans-4-[2-Ciclopropilmetil-5-(3-metanosulfonilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarboxamida

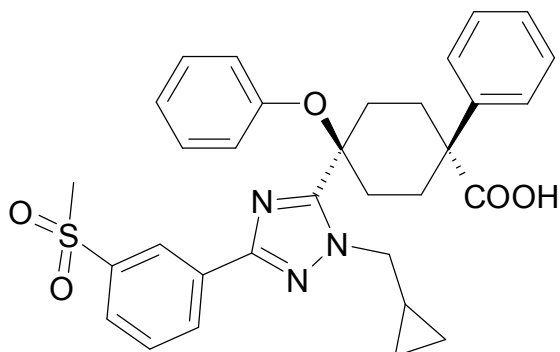


Se disolvieron 0,535 g de trans-4-[2-ciclopropilmetil-5-(3-metilsulfanilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 10 ml de MOH y se calentó hasta 50°C. Se añadió luego una disolución de 0,115 g de hidróxido de potasio en 1 ml de agua, seguida de 1 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). Después de una hora cada una, se añadieron otras cuatro porciones de 1 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. Se trató luego con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 0,47 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (DCM/MOH 9:1): R_f 0,70

Ejemplo 463

Ácido trans-4-[2-ciclopropilmetil-5-(3-metanosulfonilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarboxílico



Se disolvió 0,47 g de trans-4-[2-ciclopropilmetil-5-(3-metanosulfonylfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-fenoxi-1-fenilciclohexanocarboxamida en 4 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadió 0,3 g de tetrafluoroborato de nitrosonio. La mezcla verde se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtuvieron 0,3 g del compuesto del título como un sólido blanco.

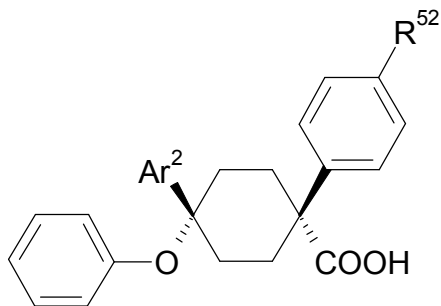
MS(ESI⁺): 572

HPLC (Método LC20): Rt 1,45 min

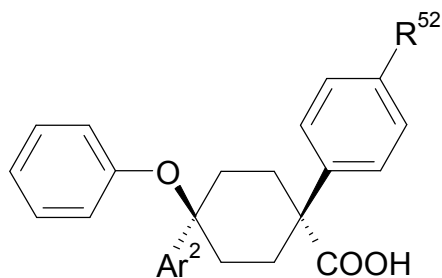
¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,7 (b, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (t, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,25 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,6 (d, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,6 - 2,45 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,2 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,25 (m, 2H)

MP: 198°C

Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis 4-Ar²-4-fenoxi-1-(fenilo opcionalmente sustituido)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Ir y los ácidos trans-4-Ar²-4-fenoxi-1-(fenilo opcionalmente sustituido)ciclohexanocarboxílicos de la fórmula Is enumerados en la Tabla 18.



Ir



Is

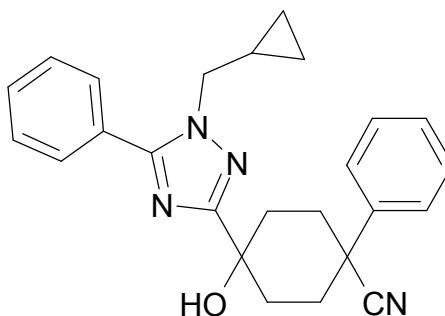
Tabla 18. Compuestos de ejemplo de las fórmulas Ir e Is

Ejemplo	Ar ²	R ⁵²	Fórmula, configuración	MS (ESI ⁺)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
464	1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo	F	Is trans	512	11,6 LC19	180°C
465	1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo	F	Ir cis	512	11,8 LC19	221°C
466	2-ciclopropilmetil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo	H	Is trans	494	1,55 LC20	220°C

Ejemplo	Ar ²	R ⁵²	Fórmula, configuración	MS (ESI+)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
467	2-ciclopropilmetil-5-(4-metanosulfonilfenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo	H	Is trans	572	1,45 LC20	265°C
468	1-ciclopropilmetil-5-(4-metanosulfonilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo	H	Ir cis	572	1,18 LC20	199°C
469	1-ciclopropilmetil-5-(3-metanosulfonilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo	H	Ie cis	572	1,15 LC20	102°C
470	4-feniltiazol-2-ilo	H	Ie cis	456	1,49 LC20	103°C

Ejemplo 471

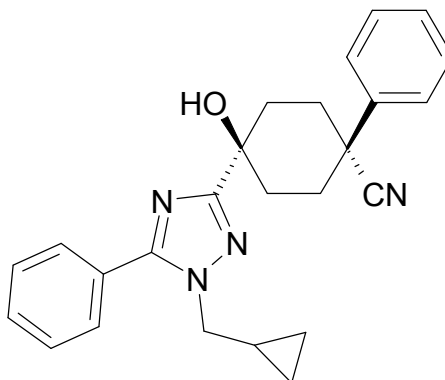
cis-4-(1-Ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



- 5 Se disolvieron 5 g de 1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol en 50 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 17,3 mL de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de 30 min, se añadió una disolución de 5 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 25 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo (400 g de gel de sílice; DCM/MOH, gradiente de 97:3 a 95:5) proporcionó 2,38 g del compuesto del título trans como un sólido amarillo pálido y 3 g del compuesto del título cis como un sólido beis.
- 10

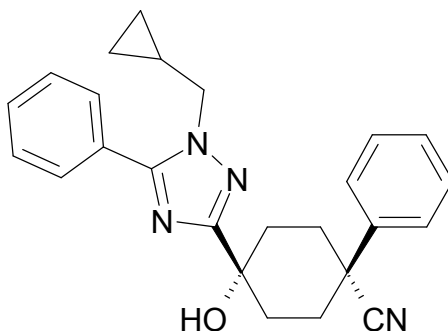
Ejemplo 471-1

trans-4-(1-Ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



Ejemplo 471-2

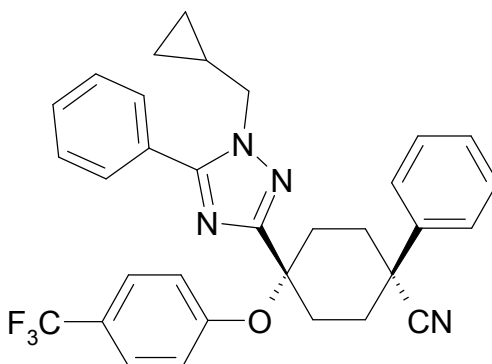
cis-4-(1-Ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



TLC (DCM/MOH 19:1): R_f 0,28

5 Ejemplo 472

cis-4-(1-Ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-4-(4-trifluorometilfenoxi)ciclohexanocarbonitrilo

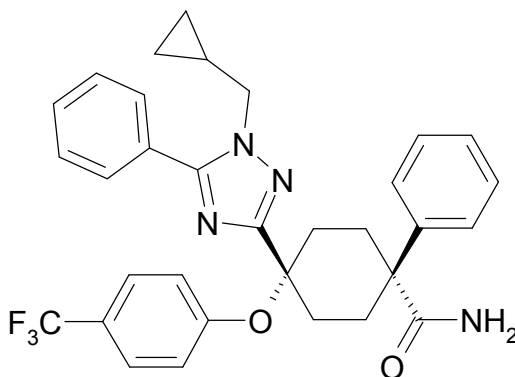


Se disolvieron 1,6 g de cis-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en DMF seca (13 ml). Se añadieron 0,25 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min a 70°C. Se añadió 1-fluoro-4-trifluorometilbenceno (1,05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 18 h. La mezcla se vertió luego en hielo y se tornó neutra con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, HEP/EA, gradiente de 100:0 a 70:30). Se obtuvieron 1,24 g del compuesto del título como una espuma.

TLC (HEP/EA 7:3): R_f 0,55

Ejemplo 473

cis-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-4-(4-trifluorometilfenoxi)ciclohexanocarboxamida

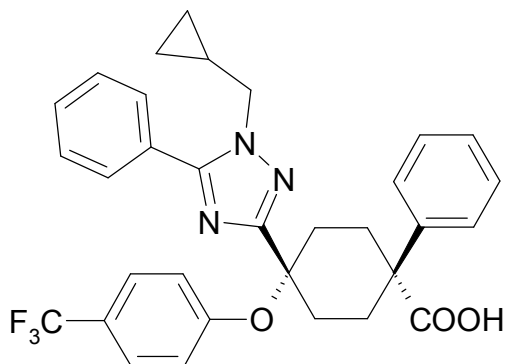


Se hidrolizaron 1,24 g de cis-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-4-(4-trifluorometilfenoxi)ciclohexanocarbonitrilo usando hidróxido de potasio y peróxido de hidrógeno análogamente al procedimiento anteriormente descrito. El producto bruto se purificó por cristalización, usando una mezcla de DCM/MOH/éter dietílico/pentano. Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título como un sólido blanco.

5 TLC (ciclohexano/EA 3:2): R_f 0,25

Ejemplo 474

Ácido cis-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-4-(4-trifluorometilfenoxi)ciclohexanocarboxílico



10 Como se describió en los procedimientos anteriores, se hidrolizó 1 g de cis-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-4-(4-trifluorometilfenoxi)ciclohexanocarboxamida usando tetrafluoroborato de nitrosonio para dar 0,9 g del compuesto del título como un sólido blanco.

TLC (DCM/MOH 19:1): R_f 0,30

MS(ESI⁺): 562

HPLC (Método LC20): Rt 1,47 min

15 ¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 12,5 (b, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,0 (d, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,25 (m, 2H), 0,0 (m, 2H)

MP: 85°C

20 Análogamente a los procedimientos de preparación anteriormente descritos, se prepararon los ácidos cis-4-(1-ciclopropilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-(fenoxi sustituido)-1-fenilciclohexanocarboxílicos de la fórmula It enumerados en la Tabla 19.

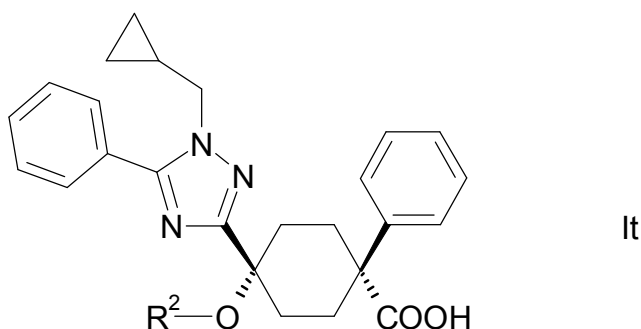


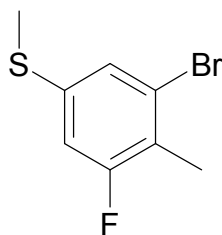
Tabla 19. Compuestos de ejemplo de la fórmula It

Ejemplo	R2	MS (ESI ⁺)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
475	3-fluorofenilo	512	1,39 LC20	118°C
476	4-metanosulfonilfenilo	572	1,23 LC20	139°C

Ejemplo	R2	MS (ESI+)	HPLC (Rt [min], Método)	MP
477	3-trifluorometilfenilo	562	1,47 LC20	121°C
478	3-metanosulfonilfenilo	572	1,24 LC20	109°C

Ejemplo 479

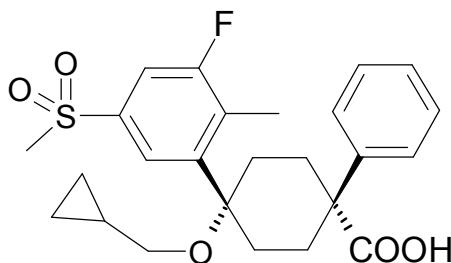
1-Bromo-3-fluoro-2-metil-5-metilsulfanilbenceno



- 5 Se disolvieron 7,5 ml de una disolución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/HEP/etilbenceno (Aldrich) en 30 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -73°C. Se añadió una disolución de 3,0 g de 1-bromo-3-fluoro-5-metilsulfanilbenceno en 10 ml de THF anhidro a una temperatura entre -73°C y -67°C. Se siguió agitando durante 90 min a -75°C, luego se añadió 1,0 ml de yodometano a esta temperatura. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de EA cada vez. Los extractos se secaron y se concentraron a vacío para dar 2,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo liviano que se usó sin más purificación.

Ejemplo 480

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-2-metil-5-metanosulfonilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico

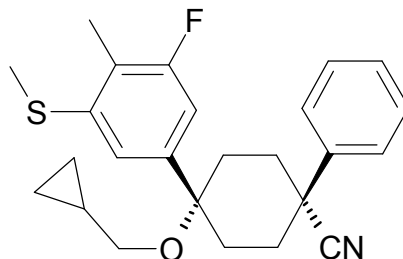


- 15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo análogamente a la síntesis del compuesto del Ejemplo 301, usando 1-bromo-3-fluoro-2-metil-5-metilsulfanilbenceno como material de partida:

TLC (EA/HEP 1:1): R_f 0,25

Ejemplo 481

cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-4-metil-5-metilsulfanilfenil)-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo



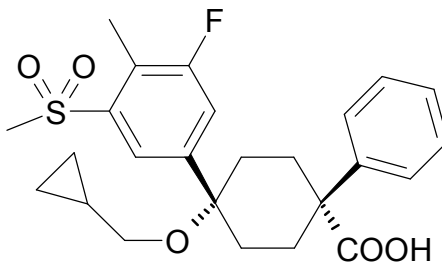
- 20 Se disolvieron 1,4 g de cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-5-metilsulfanilfenil)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (se prepara análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 299) en 200 ml de THF anhidro, y se enfrió hasta -75°C. A esa temperatura, se añadieron 2,3 ml de una disolución 1,7 M de terc-butil-litio en pentano. Se siguió

agitando durante 1 h a -75°C. Luego se añadieron 0,34 ml de yodometano a -75°C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 0,30 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,50

Ejemplo 482

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-4-(3-fluoro-5-metanosulfonil-4-metilfenil)-1-fenilciclohexanocarboxílico

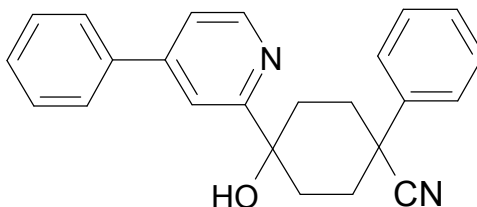


A partir del compuesto del Ejemplo 481, se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 301.

MS (ESI⁻): 919 (2M-1)

Ejemplo 483

cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

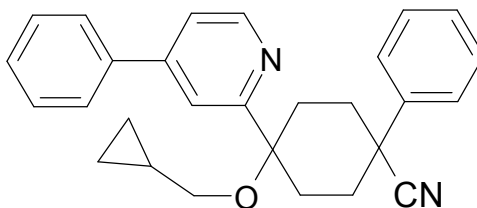


Se añadieron 51,5 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP a una disolución de 4,6 g de 2-dimetilamino-etanol en 300 ml de HEP anhidro a 0°C. Se siguió agitando durante 30 min. a 0°C. Luego, se añadieron 2,0 g de 4-fenilpiridina en porciones a 0°C. Se siguió agitando durante 1 h a 0°C. La mezcla se enfrió luego hasta -75°C y se añadieron en porciones 12,3 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo a -75°C. Se siguió agitando durante 30 min a -75°C y luego durante 2 h a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con 100 ml de EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 1,5 g del compuesto del título (mezcla cis/trans) como un aceite incoloro.

MS(ESI⁺): 355

Ejemplo 484

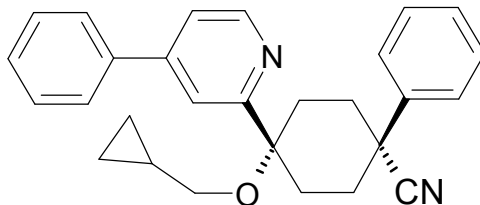
cis-4-Ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo



- 5 Se agitaron 1,5 g del compuesto del Ejemplo 483, 1,7 g de bromometilciclopropano y 0,3 g de hidruro de sodio en 50 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo tres veces con 100 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. La cromatografía del residuo (mezcla cis/trans) sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 290 mg del compuesto del título cis como un aceite incoloro y 100 mg del compuesto del título trans como un aceite incoloro.

Ejemplo 484-1

cis-4-Ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

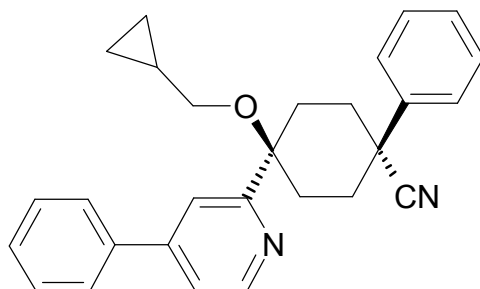


- 10 MS(ESI⁺): 409

TLC (EA/HEP 1:5): R_f 0,17

Ejemplo 484-2

trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

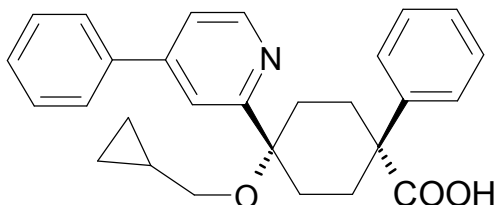


- 15 MS(ESI⁺): 409

TLC (EA/HEP 1:5): R_f 0,17

Ejemplo 485

Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarboxílico

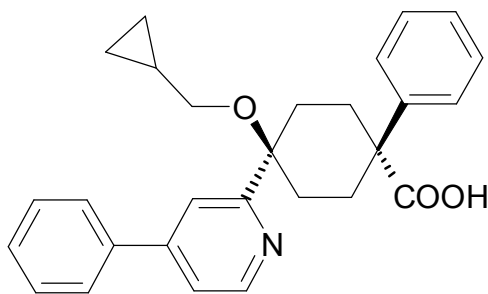


- 20 A partir del compuesto del Ejemplo 484-1, se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 326.

MS(ESI⁺): 428TLC (EA): R_f 0,63

Ejemplo 486

- 25 Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(4-fenilpiridin-2-il)ciclohexanocarboxílico



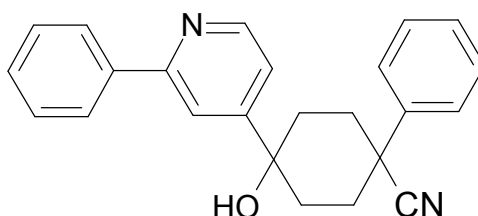
A partir del compuesto del Ejemplo 484-2, se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 326.

MS(ESI⁺): 428

5 TLC (EA): R_f 0,62

Ejemplo 487

cis-4-Hidroxi-1-fenil-4-(2-fenilpiridin-4-il)ciclohexanocarbonitrilo y trans-4-hidroxi-1-fenil-4-(2-fenilpiridin-4-il)ciclohexanocarbonitrilo



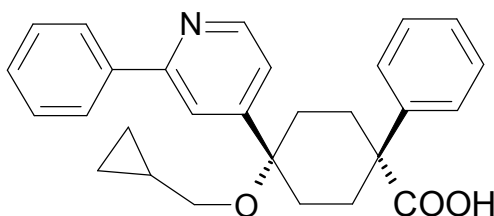
- 10 Se disolvieron 3,0 g de 4-bromo-2-fenilpiridina (Comins et al., J. Org. Chem. 50, 4410- 4411 (1985)) en 100 ml de éter dietílico anhidro y se añadieron 5,2 ml de una disolución 2,7 M de n-butil-litio en HEP a -70°C. Se siguió agitando durante 10 min, luego se añadió una disolución de 2,6 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 20 ml de THF anhidro entre -60°C y -70°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de una disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno, y la mezcla se extrajo dos veces con 50 ml de
- 15 EA cada vez. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y los volátiles se eliminaron a vacío para dar 4,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS(ESI⁺): 355

TLC (EA/HEP 1:2): R_f 0,22

Ejemplo 488

- 20 Ácido cis-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(2-fenilpiridin-4-il)ciclohexanocarboxílico



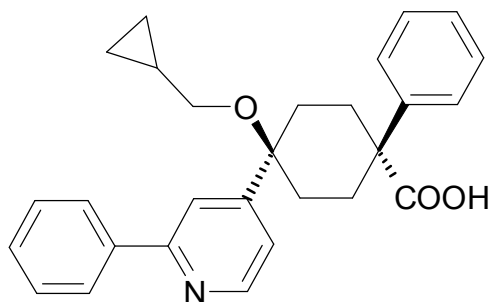
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 485.

MS(ESI⁺): 428

25 TLC (EA): R_f 0,40

Ejemplo 489

Ácido trans-4-ciclopropilmetoxi-1-fenil-4-(2-fenilpiridin-4-il)ciclohexanocarboxílico



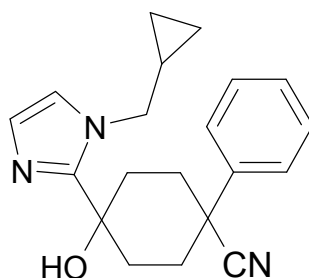
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 486.

MS(ESI⁺): 428

5 TLC (EA): R_f 0,30

Ejemplo 490

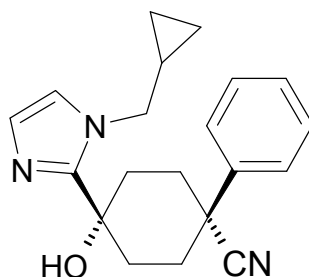
cis-Ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo y trans-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



- 10 Se disolvieron 5,0 g de 1-ciclopropilmetil-1H-imidazol en 100 ml de THF anhidro y se añadieron 32,2 ml de una disolución de 1,4 M de sec-butil-litio en ciclohexano a una temperatura entre -73°C y -65°C. Se siguió agitando durante 1 h a -72°C, luego se añadió una disolución de 8,6 g de 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo en 75 ml de THF anhidro entre -60°C y -70°C. Se siguió agitando durante 2 h a -72°C. La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente y se vertió en 150 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía (gel de sílice, EA/HEP 2:1) del residuo (mezcla cis/trans) proporcionó 2,0 g del compuesto del título cis y 1,5 g del compuesto del título trans.
- 15

Ejemplo 490-1

cis-Ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



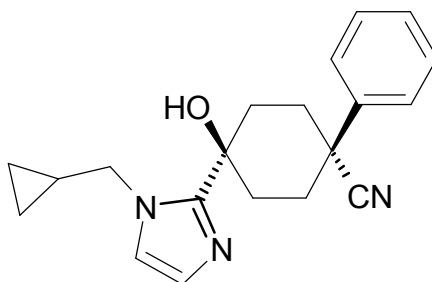
20

MS(ESI⁺): 322

TLC (EA/HEP 2:1): R_f 0,30

Ejemplo 490-2

trans-Ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo

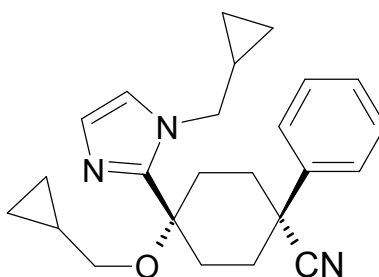


MS(ESI⁺): 322

TLC (EA/HEP 2:1): R_f 0,15

Ejemplo 491

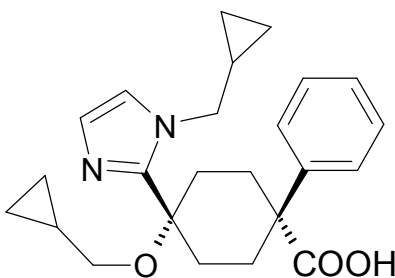
5 cis-4-Ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo



10 Se disolvieron 2,4 g del compuesto del Ejemplo 490-1 en 50 ml de DMF anhidra y 0,37 g de hidruro de sodio a temperatura ambiente. Se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadieron 1,4 ml de bromometilciclopropano. Se siguió agitando durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió luego en 100 ml de una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo dos veces con 75 ml de MTB cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los volátiles se eliminaron a vacío. Se obtuvieron 2,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 492

15 Ácido cis-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

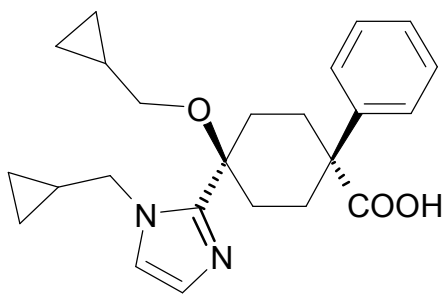


20 Se agitaron 2,7 g del compuesto del Ejemplo 491 y 2,0 g de hidróxido de potasio en 25 ml de etilenglicol durante 3,5 h a 200°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. El pH se ajustó hasta 5 con una disolución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con 100 ml EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice proporcionó 1,9 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESI⁺): 395

Ejemplo 493

25 Ácido trans-ciclopropilmetoxi-4-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-1-fenilciclohexanocarboxílico

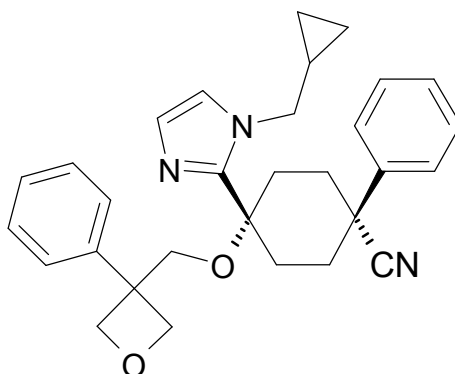


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 490-2 análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 492.

MS(ESI⁺): 395

5 Ejemplo 494

cis-4-(1-Ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-(3-feniloxetan-3-ilmetoxi)ciclohexanocarbonitrilo

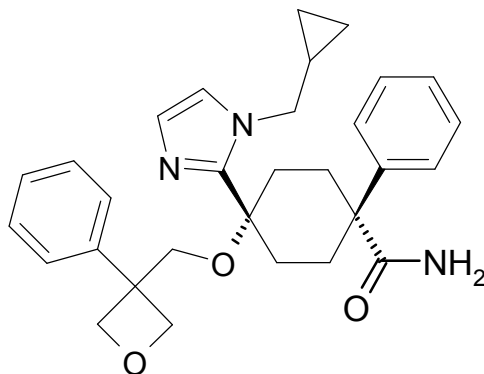


10 Se agitaron 300 mg del compuesto del Ejemplo 490-1, 300 mg de ácido tolueno-4-sulfónico y éster 3-feniloxetan-3-ilmetílico (Kano et al., Tetrahedron 58, 7065- 7074 (2002)), y 33,6 mg de hidruro de sodio en 5 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra durante 5 h a 40°C. La mezcla de reacción se vertió luego en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 10 ml de agua cada vez y con 10 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 230 mg del compuesto del título como una espuma blanca.

15 MS(ESI⁺): 468

Ejemplo 496

cis-4-(1-Ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-(3-feniloxetan-3-ilmetoxi)ciclohexanocarboxamida



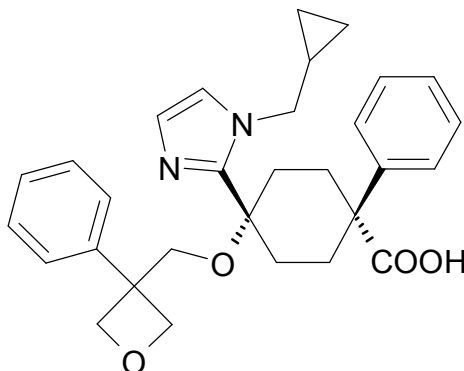
20 Se disolvieron 100 mg del compuesto del Ejemplo 494 en 8 ml de etanol y 50 µl de agua. Se añadió 1 mg de [PtH(P(CH₃)₂OH)(P(CH₃)₂O)₂H] (Ghaffar et al., Tetrahedron Lett. 36, 8657 - 8660 (1995)) y la mezcla se agitó a 78°C

durante 9 h. Se añadieron 30 ml de una disolución saturada acuosa de carbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio y los volátiles se eliminaron a vacío para dar 80 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 486

5 Ejemplo 497

Ácido 4-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-4-(3-feniloxetan-3-ilmetoxi)ciclohexanocarboxílico

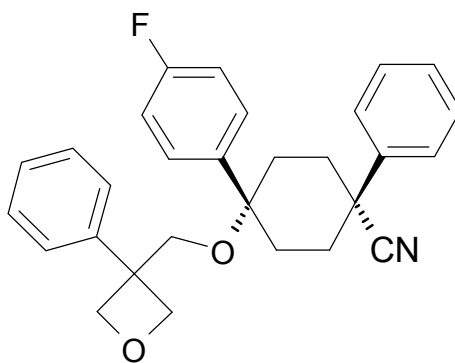


10 Se disolvieron 750 mg del compuesto del ejemplo 496 en 30 ml de acetonitrilo. Se añadieron 5,5 ml de una disolución 0,53 M de tetróxido de dinitrógeno en tetraclorometano a 20°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se vertió en 30 g de hielo. El pH se ajustó hasta 5 - 6 usando disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 250 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

MS(ESI⁺): 487

15 Ejemplo 498

4-(4-Fluorofenil)-1-fenil-4-(3-feniloxetan-3-ilmetoxi)ciclohexanocarbonitrilo

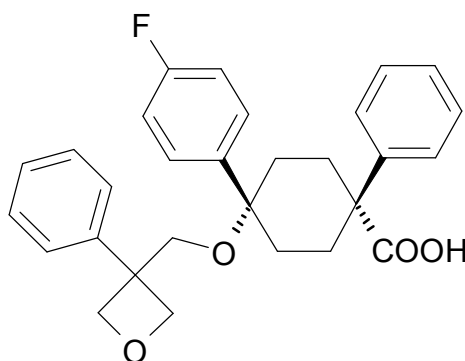


La preparación del compuesto del título se llevó a cabo análogamente a la preparación del compuesto del Ejemplo 494.

20 MS(ESI⁺): 442

Ejemplo 499

Ácido 4-(4-fluorofenil)-1-fenil-4-(3-feniloxetan-3-ilmetoxi)ciclohexanocarboxílico



Se agitaron 170 mg del Ejemplo 498 y 65 mg de hidróxido de potasio en 2 ml de etilenglicol durante 8 h a 200°C. La mezcla se vertió en 30 ml de agua y el pH se ajustó hasta 5 - 6 con una disolución saturada acuosa de hidrógeno sulfato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de EA cada vez. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice en fase inversa proporcionó 11 mg del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

MS (ESI⁻): 919 (2M-1)

Investigaciones farmacológicas

1) Acción sobre el canal de potasio SUR2A/Kir6.2 (acción en el miocardio)

La acción de los compuestos sobre el transporte de iones a través del canal de potasio sensible al ATP del miocardio (SUR2A/Kir6.2) se determinó en el sistema de ensayo de eflujo de rubidio que se describe a continuación en células de riñón de embriones humanos HEK293 que se transfectaron con los componentes SUR2A y Kir6.2 (cf. Weyermann et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 369, 374 - 381 (2004)).

Las células HEK293 se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificada con dióxido de carbono al 7% en medio esencial mínimo con sales de Earle y L-glutamina (MEM, Gibco), que se enriqueció con suero de ternero fetal al 10% y zeozina (0,36 mg/ml) y geneticina (0,75 mg/ml). La transfección de las células y la preparación de una línea celular con expresión estable de Kir6.2 del ratón (número de acceso AF037313) y SUR2A de la rata (número de acceso D83598/L40624) se llevaron a cabo como se describe en Giblin et al., J. Biol. Chem. 274, 22652 - 22659 (1999).

Se inocularon 60 000 células transfectadas por pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (Greiner # 650 201). Después de incubar durante 24 h a 37°C, las células se lavaron tres veces con tampón 1 (NaCl 150 mM, CaCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 5mM, HEPES 25 mM, pH = 7,4). Después, la disolución tampón se reemplazó con 100 µl tampón de carga de rubidio (tampón 1 con RbCl 5,4 mM) y las células se incubaron otras 3 h a 37°C. El tampón de carga de rubidio se eliminó luego lavando las células tres veces con lavado de tampón de 200 µl de cloruro de potasio cada vez (tampón 1 con KCl 5,4 mM). Después de añadir las sustancias de prueba (70 µl; disueltas en tampón de lavado de cloruro de potasio con adición de DMSO), los canales KATP de las células se abrieron por adición de 70 µl de rilmakalim (2 µM) (cf. Krause et al., Pflügers Arch. 429, 625 - 635 (1995)) y las células se incubaron a 37°C durante 25 min. Después, los sobrenadantes celulares se transfirieron a una nueva placa de microvaloración de 96 pocillos y las células se lisaron por adición de 200 µl de tampón de lisis (tampón 1 con Triton X-100 al 1%). Las concentraciones de Rb⁺ en el sobrenadante celular y en el lisado celular se midieron por espectroscopía de absorción atómica, usando un aparato AI 1200 (Aurora Instruments Ltd.).

El índice de eflujo de Rb⁺ se calculó como $[Rb^{+}_{SN}]/[Rb^{+}_{total}]$, en donde $[Rb^{+}_{SN}]$ es la cantidad de Rb⁺ en el sobrenadante celular y $[Rb^{+}_{total}]$ es la suma de las cantidades de Rb⁺ en el sobrenadante celular y el lisado celular. Los valores CI_{50} para la inhibición del eflujo de rubidio se calcularon con la ayuda de la ecuación Hill.

Se investigaron diversos compuestos de la fórmula I en el ensayo descrito y demostraron ser inhibidores de eflujo de rubidio y, por tanto, inhibidores del canal de potasio sensible al ATP del miocardio (SUR2A/Kir6.2) que prolongan la acción potencial y muestran una acción antiarrítmica. En general, los compuestos investigados demostraron valores CI_{50} inferiores a aproximadamente 30 µM. Los compuestos preferidos, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 92, 93, 95, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 119, 120, 123, 124, 125, 131, 136, 137, 141, 148, 150, 152, 161, 163, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 182, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 242, 243, 244, 247, 248, 249, 250, 251, 253, 254, 255, 258, 263, 267, 270, 275, 279, 280, 296-2, 301, 304-1, 304-2, 304-3, 304-4, 306, 319, 333-1, 333-2, 339, 345, 350, 354, 357, 360, 363, 364, 365, 366, 368, 369, 370, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 400, 403, 404, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 415, 418, 419, 422, 426, 427, 432, 440, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 455, 463, 466, 467, 474, 480, 482, 485, 486, 488, 489, 492, 493, 497, 499 exhibieron valores CI_{50} inferiores a aproximadamente 1 µM.

2) Acción sobre el canal de potasio SUR2B/Kir6.2 (acción vascular)

La acción de los compuestos sobre el transporte de iones a través del canal de potasio sensible al ATP vascular (SUR2B/Kir6.2) se determinó análogamente a 1) en un sistema de ensayo de eflujo de rubidio en células de riñón de embriones humanos HEK293 que se transfectaron con los componentes SUR2B y Kir6.2.

- 5 Análogamente a 1), las células HEK293 se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificada con dióxido de carbono al 7% en medio esencial mínimo con sales de Earle y L-glutamina (MEM, Gibco), que se enriqueció con suero de ternero fetal al 10% y zeozina (0,36 mg/ml) y geneticina (0,75 mg/ml). La transfección de las células y la preparación de una línea celular con expresión estable de Kir6.2 del ratón (número de acceso AF037313) y SUR2B de la rata (número de acceso AB045281) se llevaron a cabo como se describe en Giblin et al., J. Biol. Chem. 274, 22652 - 22659 (1999). Se inocularon 80 000 células transfectadas por pocillo en una placa de microvaloración recubierta de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (Greiner # 650 201). La realización del ensayo y la evaluación se llevaron a cabo como se describe en 1), pero el tiempo de incubación después de la adición del tampón de carga de rubidio fue de solamente 90 min y el tiempo de incubación después de la adición de las sustancias de prueba fue de solamente 15 min.
- 10
- 15 Se investigaron diversos compuestos de la fórmula I en el ensayo descrito, y demostraron, en comparación con la acción del canal de potasio sensible al ATP cardiaco (SUR2A/Kir6.2), solamente una inhibición leve del eflujo de rubidio y, por tanto, solamente una inhibición leve del canal de potasio sensible al ATP vascular (SUR2B/Kir6.2) y solamente una inhibición leve de vasodilatación coronaria.

3) Acción sobre el canal de potasio SUR1/Kir6.2 (acción hipoglucémica)

- 20 El órgano diana de las sulfonilureas reductoras del azúcar en la sangre tales como la glibenclamida es la célula β del páncreas, donde bloquean los canales de potasio sensibles al ATP, e influyendo en el potencial eléctrico de la membrana celular, producen una liberación de la hormona insulina que reduce el azúcar en la sangre. En términos de biología molecular, los canales de potasio sensibles al ATP pancreático están compuestos por el receptor de sulfonilurea SUR1 y el canal de potasio rectificante de entrada Kir6.2. Un compuesto hipoglucémico tal como, por ejemplo la glibenclamida, por unión al receptor de sulfonilurea produce una despolarización de la membrana celular que conduce a un mayor influjo de iones calcio, y como consecuencia de ello, a una liberación de insulina. La acción de los compuestos sobre el canal de potasio sensible al ATP pancreático (SUR1/Kir6.2) y, por tanto, el grado de la despolarización de la membrana celular de la célula β causada por ellos, se determinó en el sistema de ensayo FLIPR descrito a continuación en células CHO (ovario de hámster chino) que se transfectaron con los componentes SUR1 y Kir6.2.
- 25
- 30

Las células CHO se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificada con dióxido de carbono al 7% en medio Iscove (Bichrom, número de catálogo 31095-029) con L-glutamina 2mM, que se enriqueció con suero de ternero fetal al 10% y zeozina (0,35 mg/ml) y geneticina (0,4 mg/ml). La transfección de las células y la preparación de una línea celular con expresión estable de Kir6.2 humano (número de acceso BC064497) y SUR1 humano (número de acceso AF087138) se llevaron a cabo como se describe en Giblin et al., J. Biol. Chem. 274, 22652 - 22659 (1999).

35

- Se inocularon 60 000 células transfectadas por pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (Costar # 3904). Después de incubar durante 24 h a 37°C, las células se lavaron dos veces con tampón de ensayo (NaCl 120 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 2mM, glucosa 5mM, HEPES 20 mM, pH 7,4). Después de lavar las células, el volumen en cada pocillo de la placa de microvaloración fue 100 μ l. Después de la adición de 100 μ l del tinte sensible a la membrana potencial del kit de ensayo de membrana potencial R-8034 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA, EE. UU; el liofilizado se absorbió en 100 ml de tampón de ensayo y se diluyó en una relación de 1:5 en tampón de ensayo para el experimento), las células se incubaron primero durante 30 min a 37°C en el incubador CO₂, luego durante 15 min a temperatura ambiente, y posteriormente se transfirieron al aparato FLIPR. Después de 35 segundos, se llevaron a cabo en el aparato la adición del diazóxido abridor del canal KATP (30 μ M), y después de 135 segundos la adición de las sustancias de prueba (disueltas en tampón de ensayo con adición de DMSO). Después de esto, la señal de fluorescencia se registró durante otros 17,75 min. En cada experimento, se ensayaron los controles positivos (glibenclamida en una concentración de 10 μ M, que corresponde al 100% de inhibición) y los controles negativos (tampón de ensayo con la cantidad de DMSO correspondiente a las sustancias de prueba, que corresponde al 0% de inhibición en la misma placa de microvaloración que las sustancias de ensayo).
- 40
- 45
- 50

El valor medido para la determinación de la inhibición se obtuvo por sustracción de la fluorescencia antes de la adición de la sustancia (t = 130 segundos) de la fluorescencia al final del experimento (t = 20 min). El porcentaje de inhibición por la sustancia de prueba se determinó usando la siguiente ecuación:

Porcentaje de inhibición =

(valor medido de la sustancia de prueba) - (valor medido del control negativo)

(valor medido del control positivo) - (valor medido del control negativo)

5 Los valores CI_{50} para la inhibición se calcularon con la ayuda de la ecuación Hill.

Se investigaron diversos compuestos de la fórmula I en el ensayo descrito, y demostraron, en comparación con la acción del canal de potasio sensible al ATP cardiaco (SUR2A/Kir6.2), solamente una despolarización leve de la membrana celular y, por tanto, solamente una inhibición leve del canal de potasio sensible al ATP vascular (SUR1/Kir6.2) y solamente una inhibición leve de la acción hipoglucémica.

10 4) Acción en la duración del potencial de acción en el músculo papilar del cobayo.

Los estados de deficiencia del ATP, como se observan durante la isquemia en las células del músculo cardiaco, conducen a una reducción en la duración del potencial de acción. Se consideran una de las causas de las llamadas arritmias de reentrada, que pueden producir la muerte cardiaca súbita. La apertura de los canales de potasio sensibles al ATP por la disminución del nivel de ATP se considera que es su causa (ATP = trifosfato de adenosina). La acción de los compuestos sobre el potencial de acción se puede determinar en el músculo papilar del cobayo usando una técnica convencional de microelectrodos según el siguiente procedimiento en el que la duración del potencial de acción se acorta por hipoxia.

Se sacrifican cobayos de ambos sexos mediante un golpe repentino en la cabeza, se les saca el corazón y los músculos papilares se diseccionan y se suspenden en un baño para órganos. El baño para órganos se irriga con disolución de Ringer (NaCl 136 mM, KCl 3,3 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, $MgSO_4$ 1,1 mM, glucosa 5,0 mM, ácido 1-(2-hidroxietil)piperazina-4-(2-etanosulfónico 10,0 mM) (HEPES), pH ajustado hasta 7,4 con NaOH) y se airea con oxígeno al 100% a una temperatura de 37°C. El músculo se estimula con un electrodo con pulsos de ondas cuadradas de 1 V y 1 milisegundo de duración y una frecuencia de 1 Hz. Se deriva el potencial de acción y se registra mediante un microelectrodo de vidrio insertado en forma intracelular, que se llena con disolución de cloruro de potasio 3 M. El potencial de acción se amplifica usando un amplificador de Hugo Sachs (March-Hugstetten, Alemania) y se almacena y evalúa por ordenador. La duración del potencial de acción se determina en un grado de repolarización de 90% (DPA_{90}). El acortamiento del potencial de acción se produce después de un tiempo de equilibrio de 30 minutos aclarando el músculo papilar con una disolución hipóxica. En este procedimiento, se separa la glucosa, el tampón de HEPES se sustituye con tampón de PIPES (piperazina-1,4-bis(ácido 2-etanosulfónico)), el pH se ajusta a 6,5 y se lleva a cabo el gaseamiento con nitrógeno al 100%. Después de un periodo de 60 minutos, esto conduce a un acortamiento notable de la DPA_{90} . Después de este tiempo, se añade la sustancia de prueba en forma de una disolución madre, de modo que la concentración deseada de la sustancia está presente en la disolución del baño. Después de otros 60 min, se registra la re prolongación del potencial de acción.

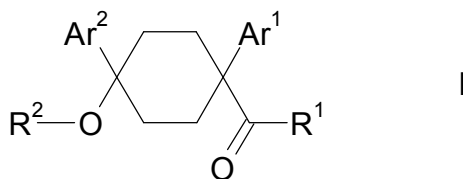
5) Acción en el flujo coronario en condiciones hipóxicas en el corazón del cobayo

Se sabe que una deficiencia de oxígeno en los vasos coronarios conduce a una dilatación reflectora de los vasos con el fin de compensar la deficiencia de oxígeno. El canal de KATP vascular (SUR2B/Kir6.2) tiene una función importante en esto. Su apertura conduce a la hiperpolarización de la membrana celular de la célula de músculo liso y por consiguiente a un menor influjo de calcio, dando como resultado una dilatación del vaso. El bloqueo del canal de KATP vascular inhibe la dilatación del vaso y por lo tanto la adaptación del flujo coronario en condiciones hipóxicas. La acción de los compuestos en el flujo coronario puede determinarse según el procedimiento descrito a continuación en el corazón de cobayo perfundido aislado de acuerdo con Langendorff.

Se sacrifican cobayos de ambos sexos mediante un golpe repentino en la cabeza. Se saca rápidamente el corazón y se canula en la aorta. Después de la canulación, el corazón se suspende en la disolución de perfusión en el aparato de Langendorff, y se inserta un globo de látex en el ventrículo izquierdo. El flujo coronario se registra usando un transductor de flujo, de tipo E, de Hellige (Freiburg, Alemania). El corazón se perfunde con una presión constante de 55 mm de Hg. La hipoxia se induce cambiando la aireación de oxígeno al 95%/dióxido de carbono al 5% (=normoxia) a oxígeno al 20%/nitrógeno al 75%/dióxido de carbono al 5%. En el control, es decir, sin adición de una sustancia de prueba a la perfusión, el flujo coronario aumenta notablemente en condiciones hipóxicas. La sustancia de prueba se añade a la perfusión 10 min antes de comenzar la hipoxia, y luego se determina el flujo coronario en condiciones hipóxicas en presencia de la sustancia.

REIVINDICACIONES

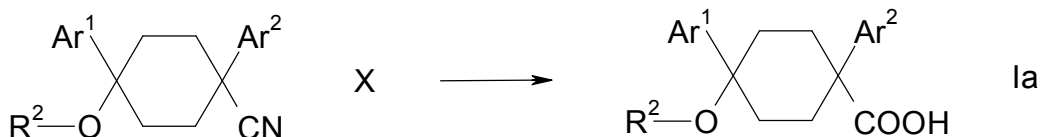
1. Un compuesto de la fórmula I,



en la que

- 5 Ar¹ es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v}-, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 10 Ar² es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-C_vH_{2v}-, Ar³, alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-S(O)_f- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_k-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 15 Ar³ es fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-O-, -O-alquil (C₁-C₃)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_m-, en donde todos los grupos alquilo en Ar³ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- Ar⁴ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-O- y alquil (C₁-C₅)-S(O)_n-, en donde todos los grupos alquilo en Ar⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- R¹ es R⁴-O- o R⁵R⁶N-;
- 20 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), Ar⁴, R¹⁷-O-alquilo (C₁-C₈)-, Het-C_uH_{2u}- o cicloalquil (C₃-C₈)-C_uH_{2u}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R² están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- R⁴, R⁵ y R⁶, que son todos independientes unos de otros y que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) o cicloalquil (C₃-C₆)-C_pH_{2p}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R⁴, R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 25 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) o cicloalquil (C₃-C₆)-C_qH_{2q}-, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R¹⁷ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 30 Het es un residuo de un anillo saturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico que contiene 1 átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, que está unido por un átomo de carbono de anillo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en fenilo y alquilo (C₁-C₅), en donde los grupos fenilo en Het están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅) y alquil (C₁-C₅)-O-, y en donde Het y todos los grupos alquilo en Het están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 35 heteroarilo es un residuo de un sistema de anillo aromático de 5 miembros o 6 miembros monocíclico o de 9 miembros o 10 miembros bicíclico de la serie que consiste en tienilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo;
- f, k, m y n, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;
- p, q y v, que son todos independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, son 0, 1 ó 2;
- u es 0, 1, 2 ó 3;
- 40 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes;
- en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;
- siempre que Ar¹ y Ar² no sean ambos fenilo no sustituido si simultáneamente R¹ es hidroxilo y R² es hidrógeno.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que Ar^1 es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$) C_vH_{2v-} , Ar^3 , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$)-O-, -O-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-O-, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-S(O) $_f$ y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$)-S(O) $_k$, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable.
3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2, en el que Ar^2 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$) C_vH_{2v-} , Ar^3 , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$)-O-, -O-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-O-, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-S(O) $_f$ y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$)-S(O) $_k$, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable.
4. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$) C_vH_{2v-} , Ar^3 , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$)-O-, -O-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-O-, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-S(O) $_f$ y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$)-S(O) $_k$, en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en Ar^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable.
5. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), Ar^4 , Het- C_vH_{2v-} o cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$)- C_uH_{2u-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable.
6. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), Ar^4 , Het- C_vH_{2v-} o cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$)- C_uH_{2u-} , en donde todos los grupos alquilo y grupos cicloalquilo en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable.
7. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^1 es $\text{R}^4\text{-O-}$ y R^4 es hidrógeno, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable.
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^1 es $\text{R}^4\text{-O-}$ y R^4 es hidrógeno (compuesto de la fórmula Ia), o una de sus sales fisiológicamente aceptable, que comprende la hidrólisis del grupo nitrilo en un compuesto de la fórmula X, en donde Ar^1 , Ar^2 y R^2 en el compuesto de la fórmula X son como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7.



9. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales fisiológicamente aceptable, para uso como producto farmacéutico.
10. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales fisiológicamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. El uso de un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o su sal fisiológicamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular, cardiopatías, arritmias, fibrilación ventricular, muerte cardíaca súbita, contractilidad disminuida del corazón, isquemias del corazón, cardiopatía coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca o disfunción vagal del corazón, o para la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP en el corazón.
12. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular, cardiopatías, arritmias, fibrilación ventricular, muerte cardíaca súbita, contractilidad disminuida del corazón, isquemias del corazón, cardiopatía coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca o disfunción vagal del corazón, o para la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP en el corazón.