(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 590 904**

(51) Int. CI.:

C07D 413/10	(2006.01)	***A61K 31/403***	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)	***A61K 31/4164***	(2006.01)		
C07D 209/08	(2006.01)	***A61P 9/00***	(2006.01)		
A61K 31/16	(2006.01)	***A61P 11/00***	(2006.01)		
A61P 31/12	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)		
C07D 215/18	(2006.01)	***A61P 31/00***	(2006.01)		
A61K 31/18	(2006.01)	***C07C 225/16***	(2006.01)		
A61K 31/343	(2006.01)	***C07D 295/104***	(2006.01)		
A61K 31/382	(2006.01)	***C07D 333/20***	(2006.01)		
A61K 31/397	(2006.01)	***A61P 33/00***	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2009 PCT/AU2009/001371**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO10043000**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2009 E 09820119 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2344484**

(54) Título: **Moduladores de receptores de S1P y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

17.10.2008 AU 2008905369
05.08.2009 AU 2009903644

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2016

(73) Titular/es:

AKAAL PHARMA PTY LTD (100.0%)
309-10, Level 3 Chemistry Department La Trobe University - Bundoora Campus
Bundoora, Victoria 3086, AU

(72) Inventor/es:

GROBELNY, DAMIAN W y
GILL, GURMIT S

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Moduladores de receptores de S1P y uso de los mismos

Campo de la invención

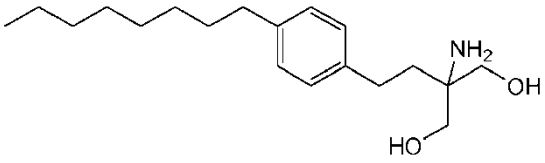
La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad moduladora de los receptores de S1P y al uso de dichos compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad inadecuada del receptor o los receptores de S1P.

Antecedentes

La esfingosina 1-fosfato (S1P) es un esfingolípido natural que funciona como mensajero intramolecular en muchos tipos de células y como una molécula de señalización extracelular (para una revisión reciente, véase Cooke et al, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, 42, págs. 245 - 263 y las referencias en el mismo). Los efectos celulares inducidos por S1P están asociados con la agregación plaquetaria, la morfología y proliferación celular, la invasión de células tumorales, la quimiotaxis de células endoteliales y la angiogénesis *in vitro*. La señalización extracelular se produce mediante la interacción de S1P con los receptores acoplados a proteína G, S1 P1, S1 P2, S1 P3, S1 P4 y S1 P5. No se ha explorado completamente la actividad intracelular de S1P y sus moduladores. S1P y su diana tienen un papel esencial en la migración de linfocitos a través de órganos linfoides secundarios, tales como el bazo, los nódulos linfáticos y los tejidos asociados a mucosas, tales como las amígdalas y las placas de Peyer. Los linfocitos se mueven desde la circulación periférica al interior de los nódulos linfáticos y los tejidos asociados a mucosas para generar respuestas inmunitarias. Los linfocitos T y B son capturados de manera eficaz en el timo y en tejidos linfoides secundarios. Esencialmente, S1P y su subtipo 1 de receptor son necesarios para que se muevan los linfocitos fuera del timo y de los órganos linfoides secundarios.

Se ha demostrado que los moduladores moleculares de tipo S1P son eficaces en múltiples modelos animales de enfermedad. La señalización de S1P, principalmente a través de su subtipo 1 de receptor, es importante para detener la respuesta de T_{reg} y se ha recomendado para la inmunoterapia del cáncer y de enfermedades infecciosas (Liu, G., et al, Nature Immunology, 2009, 10, 769 - 777; Wolf, A. M., et al, J. Immunology, 2009, 183, 3751-60). Se ha comunicado que la transactivación del receptor de insulina mediada por S1P ayuda a tratar la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2 (Rapizzi E. et al, Cell Mol Life Sci, 2009, 66, 3207-18). El eje del receptor S1P1 tiene un papel en la migración de las células madre neurales hacia el sitio de lesión de la médula espinal (Kimura, A., et al, Stem Cells, 2007, 25, 115-24). S1P y sus moduladores soportan el tráfico de las células progenitoras hematopoyéticas y son útiles en la reparación de tejidos en el infarto de miocardio (Seitz, G., et al, Ann. N. Y. Acad. Sci., 2005, 1044, 84 - 89; Kimura, et al, Blood, 2004, 103, 4478-86) y tienen grandes aplicaciones potenciales en la medicina regenerativa. Los receptores de S1P desempeñan un papel crucial en la potenciación de la barrera endotelial y en la maduración de la vasculatura (McVerry, B. J., et al, Journal of Cellular Biochemistry, 2004, 1075 - 85; Allende, M. L., et al, Blood, 2003, 102, págs. 3665-7; Paik, J., et al, Genes and Development, 2004, 18, 2392-2403; Garcia, J. G. N., et al, J. Clinical Investigation, 2001, 689-701). La normalización de la vasculatura ayuda a las células T citotóxicas a acceder a la parte remota e interna del tumor (Hamzah J. et al, Nature, 2008, 453, págs. 410 - 414). La egresión de linfocitos y la función de barrera endotelial están mediadas a través del receptor S1P1 (Brinkmann, et al, American J. of transplantation, 2004, 4, 1019-25; McVerry B. J. et al, Cellular Signalling, 2005, 17, págs. 131 -39). La modulación de tipo S1P reduce las lesiones por isquemia-reperfusión (Lein, Y. H., et al, Kidney International, 2006, 69, 1601 - 8; Tsukada, Y. T. et al, J Cardiovascular Pharmocol, 2007, 50, 660-9). La señalización de S1P1 es crítica para prevenir la filtración vascular inducida por inflamación (Niessen, F. et al; Blood, 2009, 113, 2859-66; Wang L et al, Microvascular Research, 2009, 77, 39 -45; Lee, J. F., et al, Am.J.Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296, H33-H42). También reduce la filtración vascular en modelos de lesión pulmonar aguda (McVerry, B. J., et al, Am J of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, 170, 987-93). El efecto de protección vascular de S1P, mediado por óxido nítrico y prostaciclina (Rodriguez C et al., Thromb Haemost, 2009, 101, 66-73), previene el desarrollo de lesiones ateroscleróticas (Nofer, J. R. et al, Circulation, 2007, 115, 501-8; Tolle, M., et al, European J Clin Inv, 2007, 37, 17-9; Keul, P., et al, Arterioscler.Thromb.Vasc. Biol, 2007, 27, 607-13). S1P previene la adhesión de monocitos a células endoteliales mediada por factor de necrosis tumoral alfa, implicada en la patología de la aterosclerosis y de enfermedades inflamatorias (Bolick, D. T. et al, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, 2005, 25, 976-81). Una diana recientemente comunicada de S1P incluye la familia de histona desacetilasas (HDAC) (Hait, N. C., et al, Science, 2009, 325, 125-7), que son conocidas por su papel en la epigenética. Se ha comunicado que S1P ayuda al tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, promoviendo el procesado y la presentación de antígenos (Santucci, M. B. et al, Biochem Biophys Res Comm, 2007, 361, 687 -93). Además, S1P y sus moduladores tienen efectos cardioprotectores (Means, C. K., et al, Cardiovascular Research; 2009, 82, 193-200; Hofmann, U., et al, Cardiovascular Research, 2009, 83, 285-93; Tao, R., et al, J Cardiovasc Pharmacol, 2009, 53, 486-94) y el eje de señalización de S1P es importante en el tratamiento del infarto de miocardio (Yeh, C. C., et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol; 2009, 296, H1193-9). Por lo tanto, los moduladores moleculares similares a S1P tienen un gran potencial de desarrollo en una amplia gama de medicinas cardiovasculares. Se ha descrito recientemente el papel del subtipo 1 de receptor de S1P en la modulación de la nocicepción (Selley S M J, et al., Journal of Neurochemistry, 2009, 110, págs. 1191 - 1202).

Fingolimod (2-amino-2-(2-[4-octofenil] etil)-1,3-propanodiol) (FTY-720) se metaboliza a un análogo estructural de S1P y se ha observado que afecta a los receptores de S1P. El descubrimiento de FTY-720 y su eficacia en modelos animales y en estudios clínicos, relacionados con muchas enfermedades autoinmunitarias y el tratamiento del cáncer, ha dado como resultado esfuerzos en la investigación de los receptores de S1P.



FTY-720

FTY-720 reduce la reversibilidad los recuentos de linfocitos de sangre periférica (linfopenia), sin afectar a la función efectora de las células inmunitarias (Pinschewer, D. et al, J. Immunology, 2000, 164, 5761-70). FTY-720 es un nuevo fármaco emergente para la esclerosis múltiple (EM) (Kieseier, B. C., et al, Pharmacological Research, 2009, 60, 207-11; Brown, B. A., The Annals of Pharmacotherapy, 2007, 41, 1660-8) y tiene un efecto citoprotector y de extensión del proceso directo en los progenitores de oligodendrocitos (Coelho, R. P. et al, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007, 323, 626-35; Miron, V. E. et al, Ann Neurol, 2008, 63, 61 -71). Es eficaz contra patologías relacionadas con la autoinmunidad, tales como la diabetes de tipo 1 (Yang, Z., et al, Clin Immunology, 2003, 107, 30-5), la artritis (Matsuura, et al, Inflamm Res, 2000, 49, 404-10) y la colitis estimulada por oxazolona (Daniel, et al, Molecular Immunology, 2007, 44, 3305-16). La interacción de FTY-720 con la fosfolipasa A2 citosólica y la modulación de la síntesis de eicosanoides (Payne S. G. et al; Blood, 2007, 109, págs. 1077 - 1085) indica su potencial como agente antiinflamatorio y antinociceptivo y como un analgésico seguro (Coste, O., et al, J. Cell Mol. Med., 2008, Vol 12, 995 - 1004). La actividad anticáncer de FTY-720 está bien documentada mediante estudios de actividad apoptótica *in vitro* así como en numerosos estudios en modelos animales. El mecanismo apoptótico observado en las líneas celulares de carcinoma hepatocelular está relacionado con la activación de la proteína cinasa C delta (PKC-δ) (Hung, J. H., et al, 2008, 68, 1204-12). Se comunicó la actividad apoptótica de FTY-720 contra la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfocítica aguda positiva al cromosoma Philadelphia debido a su control de la proteína fosfatasa 2A (PP2A) (Neviani et al., J of Clinical Investigation, 2007, 117, 24-21). Se especula con que la forma fosforilada de FTY-720 es un fármaco anti-metástasis (Meeteren, et al, Cancer Lett., 2008, 266, 203-8). FTY-720 inhibe la permeabilidad vascular inducida por el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (Sanchez, T., et al, J. Biological Chem., 2003, 278, 47281-90), relacionado con un efecto anticáncer y anti-metastásico en modelos animales (Azuma, H., et al, Cancer Res, 2002, 1410-19; Chua, C-W., et al, Int. J Cancer, 2005, 117, 1039-48; LaMontange, K. et al, 2006, 66, 221-31). Recientemente se ha descrito el efecto anti-angiogénico de FTY-720 mediante su interacción con el subtipo 1 de receptor de S1P (Schmid, G., et al, J Cellular Biochem, 2007, 101, 259-70). FTY-720 ayuda a la expresión génica favorable en el sistema nervioso central (SNC) y mejora la función de la barrera hematoencefálica (Foster, C. A., et al, Brain Pathology, 2009, 19, 254-66). Unos pocos días de tratamiento con FTY-720 da lugar a una erradicación completa de la infección vírica crónica de la coriomeningitis linfocítica (Lanier, et al, Nature, 2008, 894 - 899). Recientemente se comunicó su actividad anti-fibrótica (Brunati, A. M., et al, Biochem Biophys Acta, 2008, 1783, 347-59; Delbridge, M. S., et al, Transplantation Proceedings, 2007, 39, 2992-6). FTY-720 inhibe el desarrollo de aterosclerosis en ratones deficientes para el receptor de lipoproteínas de baja densidad (Nofer, J. R., et al, Circulation, 2007, 115, 501 -8; Tolle, M. et al, European J Clinical Investigation, 2007, 37, 171 -79). FTY-720 fue eficaz en el tratamiento de la isquemia cerebral en un modelo de ratón (Czech, B., et al, Biochem Biophys Res Comm, 2009, en línea), lo que indica el gran potencial de los moduladores de los receptores de S1P en un vasto campo de la medicina cardiovascular. Se ha comunicado que los derivados de FTY-720 son potenciadores de la barrera pulmonar y por lo tanto agentes potenciales para el desarrollo de medicinas para cuidados intensivos (Camp, S. M., et al, J Pharmacol Experimental Therapeutics, 2009, en línea).

El documento WO 2008/064320 divulga compuestos de hidrindano que tienen actividad agonista en uno o más receptores de S1P. Sin embargo, su síntesis y ensayo se limitó a derivados de 5-n-octil-indanilo.

De los miméticos clásicos de S1P, los amino alcoholes y sus respectivos monofosfatos, amino fosfonatos, aminoácidos, alcoxiamino alcoholes y carboxilatos de alquilo parecen ser los moduladores de los receptores de S1P más eficaces. Mientras que parece que la fosforilación *in vivo* del grupo hidroxilo de FTY-720 es necesaria para la señalización extracelular y efecto agonista más eficaz tras la unión a S1 P1-5, el efecto apoptótico está limitado a su forma no fosforilada.

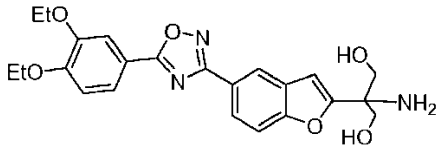
Es deseable proporcionar alternativas a FTY-720 y en particular, compuestos alternativos con propiedades y/o actividad mejoradas. Por ejemplo, esto podría incluir compuestos con un intervalo de actividad mayor, especificidad alterada o potenciada, propiedades farmacológicas mejoradas o reducción en los efectos secundarios.

A lo largo de esta memoria descriptiva, debe entenderse que el uso de los términos "comprende" o "que comprende" o las variaciones gramaticales de los mismos especifican la presencia de las características, números enteros,

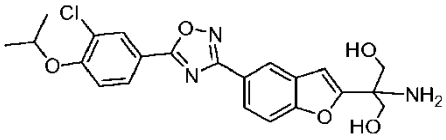
etapas o componentes indicados, pero no excluye la presencia o adición de otras una o más características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos que no se hayan mencionado específicamente.

Resumen de la invención

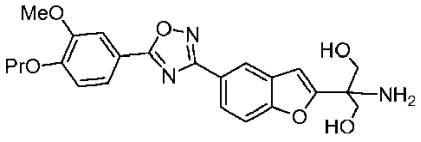
En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



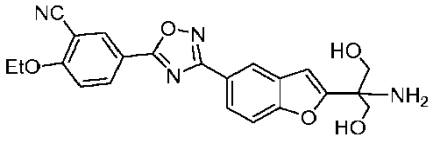
2-amino-2-(5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



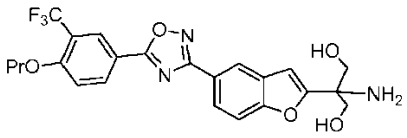
2-amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



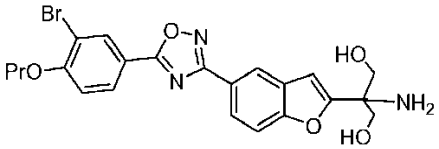
2-amino-2-(5-(5-(3-metoxi-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



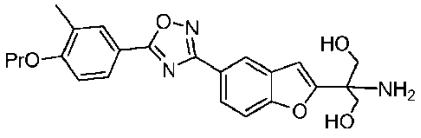
5-(3-(2-(2-amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-etoxibenzonitrilo



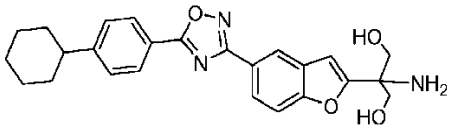
2-amino-2-(5-(5-(4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



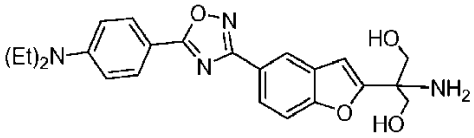
2-amino-2-(5-(5-(3-bromo-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



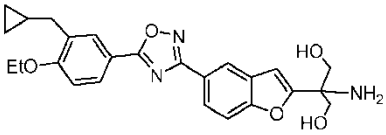
2-amino-2-(5-(5-(3-metil-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



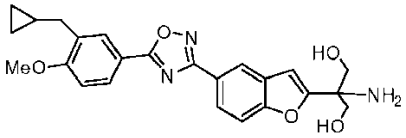
2-amino-2-(5-(5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



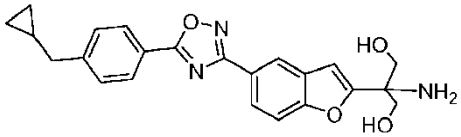
2-amino-2-(5-(5-(4-(dietilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



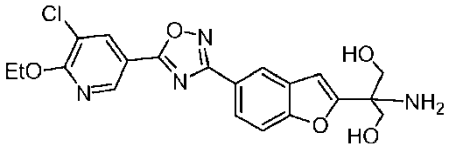
2-amino-2-(5-(5-(3-(ciclopropilmetil)-4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



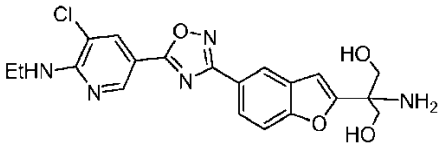
2-amino-2-(5-(5-(3-(ciclopropilmetil)-4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



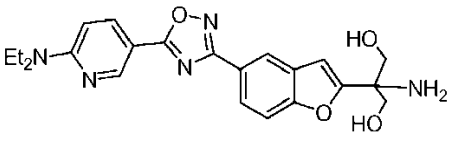
2-amino-2-(5-(5-(4-(ciclopropilmetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



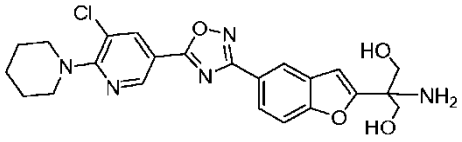
2-amino-2-(5-(5-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



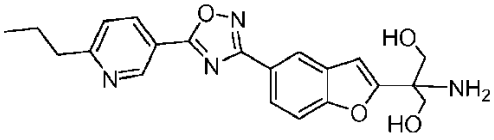
2-amino-2-(5-(5-(5-cloro-6-(etilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



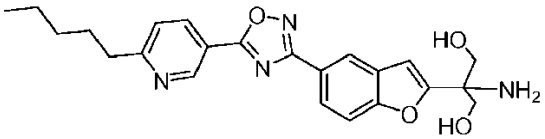
2-amino-2-(5-(5-(6-(dietilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



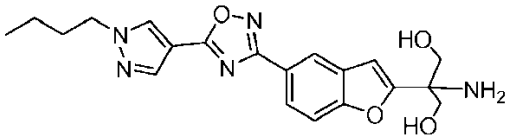
2-amino-2-(5-(5-(5-cloro-6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



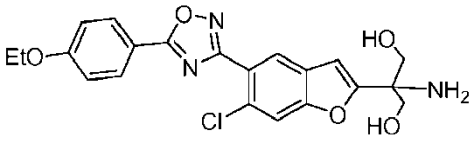
2-amino-2-(5-(5-(6-propilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



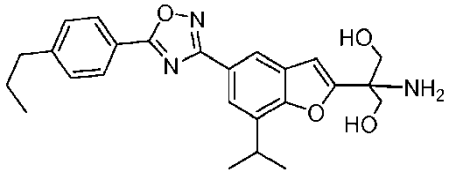
2-amino-2-(5-(5-(6-pentilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



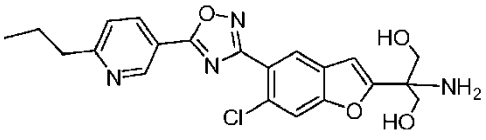
2-amino-2-(5-(5-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



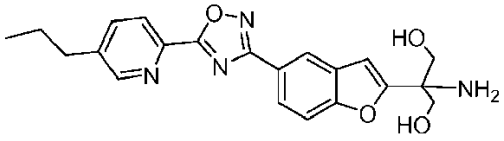
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



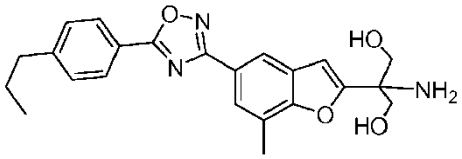
2-amino-2-(7-isopropil-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



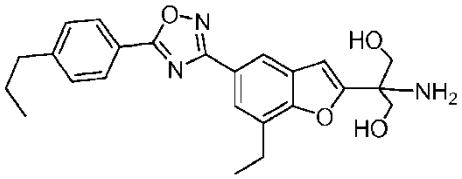
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(6-propilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



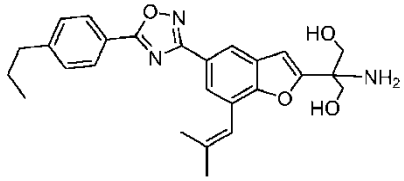
2-amino-2-(5-(5-(5-propilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



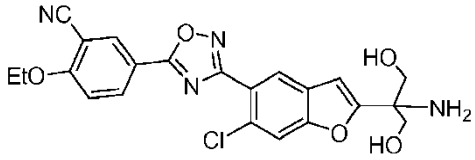
2-amino-2-(7-metil-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



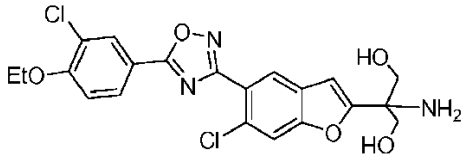
2-amino-2-(7-etil-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



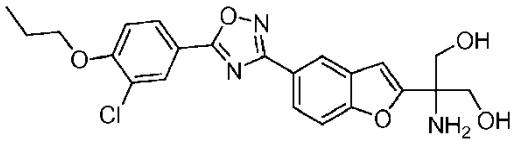
2-amino-2-(7-(2-metilprop-1-enil)-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



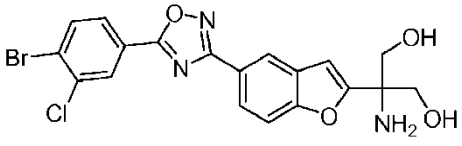
5-(3-(2-(2-amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-clorobenzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-etoxibenzonitrilo



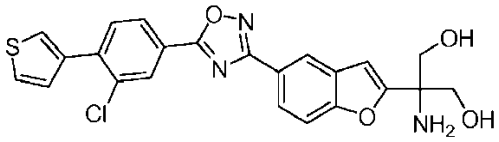
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(3-cloro-4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



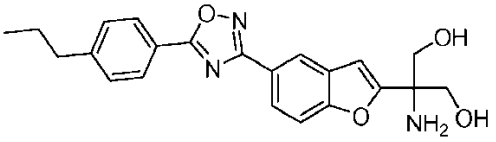
2-amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



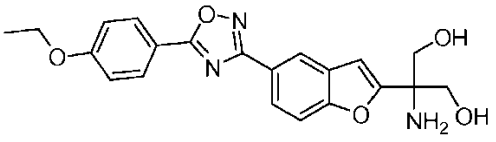
2-amino-2-(5-(5-(4-bromo-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



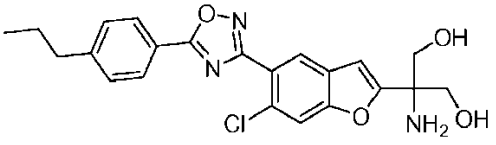
2-amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-(tiofen-3-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-13-diol,



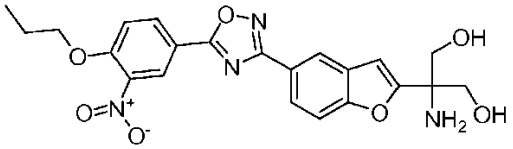
2-amino-2-(5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



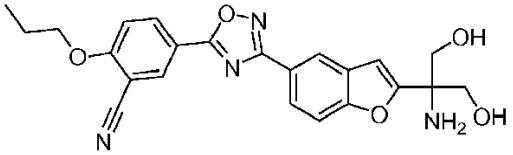
2-amino-2-(5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



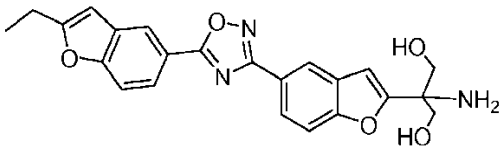
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



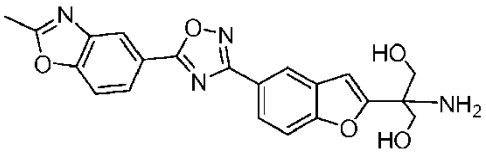
2-amino-2-(5-(5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



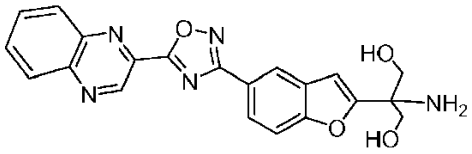
5-(3-(2-(2-amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-propoxibenzonitrilo,



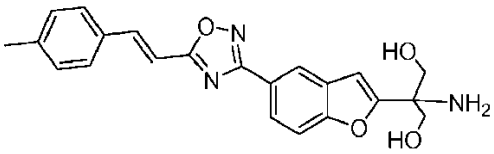
2-amino-2-(5-(5-(2-etilbenzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



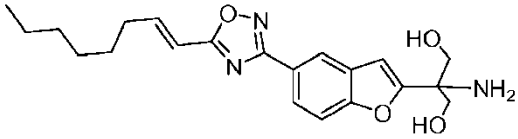
2-amino-2-(5-(5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1, diol



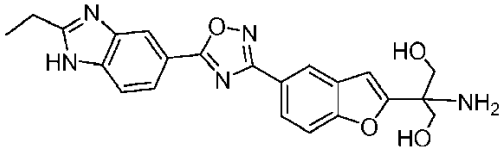
2-amino-2-(5-(5-(quinoxalin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



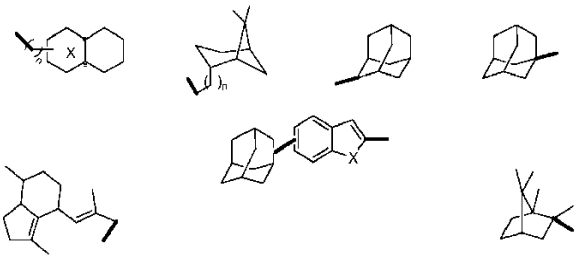
(*E*)-2-amino-2-(5-(5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



(*E*)-2-amino-2-(5-(5-(oct-1-enil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



2-amino-2-(5-(5-(2-etil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



En un aspecto adicional de la invención, se proporciona al menos uno de los compuestos tal como se han divulgado en el presente documento en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción para su uso en el tratamiento de enfermedades.

Otro aspecto adicional de la invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en el presente documento en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o farmacéuticamente aceptables en cualquier proporción junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en una cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción, para su uso en el tratamiento de la septicemia, ictus, epilepsia, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias o infecciones o para su uso en el tratamiento o inmunoterapia del cáncer, tumores sólidos, trastornos hematológicos, infecciones, trastornos inmunológicos y mediados inmunológicamente, dolor, enfermedad/lesión vascular, cardiovascular, hepática, patologías/lesiones pulmonares, hipoxia y/o rechazo de aloinjerto o autoinjerto.

En general, el tratamiento implica la modulación de la actividad y/o expresión del receptor S1P contra células diana.

Los receptores de S1P son receptores de la superficie celular que incluyen los subtipos de receptor conocidos, 1, 2, 3, 4, 5 y se consideran en el presente documento como receptores de S1P. Estos receptores de S1P extracelulares pueden estar presentes dentro de la célula en los cuerpos del Golgi, etc. Existen otros receptores intracelulares,

dianas, proteínas, enzimas donde interactúa S1P y se consideran como receptores de S1P. Los compuestos de la invención podrían funcionar como sustratos de esfingosina cinasas, tales como SK1 y Sk2, que son responsables de la fosforilación de S1P y se consideran como receptores de S1P. Las histona desacetilasas (HDAC) son receptores intracelulares conocidos de S1P y por lo tanto se consideran receptores de S1P. En términos generales, la invención incluye cualquier molécula de unión a receptor, agonista o antagonista, o agonista inverso de la familia de receptores de S1P, incluyendo S1 P1, S1 P2, S1 P3, S1 P4 y S1 P5, que es responsable del efecto directo o indirecto de S1P y se los considera receptores de S1P.

Además, la invención se refiere al uso de un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción.

Además, la invención se refiere al uso de un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción para el tratamiento de enfermedades.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o isotópicas o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones causadas por o asociadas con una actividad moduladora o expresión inadecuada de receptores de S1P, en el que la enfermedad y/o afección se selecciona entre el grupo que consiste en septicemia, ictus, epilepsia, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria o infección o para su uso en el tratamiento y/o inmunoterapia del cáncer, tumores sólidos, trastornos hematológicos, infecciones, trastornos mediados por la inmunología e inmunidad, dolor, enfermedad/lesión vascular, cardiovascular, hepática, patologías/lesión pulmonar, hipoxia y/o rechazo de aloinjerto o autoinjerto.

En otro aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención y/o profilaxis y/o tratamiento y/o inmunoterapia de enfermedades infecciosas, incluyendo cualquier infección causada por virus, bacterias, hongos, parásitos, priones y/o cualquier otro patógeno.

Las infecciones víricas incluyen, pero sin limitación, el virus de la inmunodeficiencia humana, de la hepatitis (VHA, VHB, VHC), gripe H1N1, varicela, infección por citomegalovirus, fiebre del dengue, fiebre hemorrágica del Ébola, enfermedad de la mano, pie y boca, herpes simple, herpes zóster, VPH, gripe, fiebre de Lassa, sarampión, fiebre hemorrágica de Marburgo, mononucleosis infecciosa, paperas, norovirus, poliomielitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, rabia, rubeola, SARS, varicela, encefalitis vírica, gastroenteritis vírica, meningitis vírica, neumonía vírica, virus de la enfermedad del Nilo occidental y fiebre amarilla.

Las infecciones bacterianas incluyen, pero sin limitación, actinomicosis, anaplasmosis, ántrax, meningitis bacteriana, botulismo, brucelosis, infecciones por *Burkholderia*, campilobacteriosis, celulitis, infecciones por clamidias, cólera, infecciones por *Clostridium*, coccidiomicosis, difteria, erliquiosis, empiema, gonorrea, impetigomelioidosis, legionelosis, lepra (enfermedad de Hansen), leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, endocarditis bacteriana, endoftalmitis, enterocolitis seudomembranosa, erisipela, infecciones por *Escherichia coli*, fascitis necrotizante, gangrena de Fournier, furunculosis, infecciones por *Fusobacterium*, infecciones por bacterias Gram-negativas, infecciones por bacterias Gram-positivas, granuloma inguinal, hidradenitis supurativa, histoplasmosis, orzuelos, impétigo, infecciones por *Klebsiella*, angina de Ludwig, linfogranuloma venéreo, maduromicosis, infecciones por *Mycobacterium*, infección por MRSA, infecciones por *Mycoplasma*, infecciones por *Nocardia*, onicomicosis, osteomielitis, paroniquia, enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones por plagas de neumococos, infecciones por *Pseudomonas*, psitacosis, infección puerperal, infecciones del tracto respiratorio, abscesos retrofaríngeos, fiebre reumática, rinoescleroma, infecciones por *Rickettsia*, enfermedad de las Montañas Rocosas, infecciones por *Salmonella*, escarlatina, fiebre Tsutsugamushi, sinusitis, shigelosis, rickettsiosis exantemática, enfermedad bacteriana de la piel, infecciones estafilocócicas, infecciones estreptocócicas, sífilis, tétanos, tracoma, enfermedades transmitidas por garrapatas, tifus epidémico, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infecciones del tracto urinario, enfermedad de Whipple, tos ferina, infecciones por *Vibrio*, infecciones por *Yersinia*, zoonosis y cigomicosis.

Las infecciones fúngicas incluyen, pero sin limitación, aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, tiña del pie e histoplasmosis.

Las infecciones priónicas incluyen, pero sin limitación, la encefalopatía espongiforme transmisible, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el insomnio familiar fatal de Kuru y el síndrome de Alpers.

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención y/o profilaxis y/o tratamiento y/o inmunoterapia del cáncer y de enfermedades mediadas por la inmunidad que incluyen enfermedades relacionadas con la inmunidad e inflamatorias; enfermedades autoinmunes; afecciones alérgicas; dolor; enfermedades del sistema nervioso central; enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares; patologías hematológicas. Por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia,

enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, celiaquía, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, nefritis por lupus, artrosis, psoriasis, prurito, artritis, artritis reumatoide, osteoporosis, síndrome de Sjögren, uveitis, asma, fiebre del heno, trastornos de sueño, degeneración macular, glaucoma, diabetes de tipo 1 y 2, miastenia grave, nefrosis no glomerular, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, glomerulonefritis, púrpura trombocitopénica crónica, anemia hemolítica, granulomatosis y fibrosis de Wegener, (espasticidad) del sistema nervioso, lesión de la médula espinal, ataxia espinocerebelar, discinesia tardía, trastornos cognitivos.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades vasculares y/o cardiovasculares, incluyendo, pero sin limitación, hipoxia, ateroesclerosis, enfermedad de los vasos sanguíneos diabéticos similar a la inflamación, trastornos relacionados con la hiper-vascularización, tales como cáncer y neoplasias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, miocarditis, isquemia, hipotensión, hipertensión, lesión por reperfusión, angina de pecho, cardiopatía isquémica, ictus, trombosis, bloque u obstrucción arterial/venosa, retinopatía diabética, septicemia e insuficiencia, reperfusión o lesión renal.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención y/o profilaxia y/o tratamiento y/o inmunoterapia de enfermedades hepáticas, incluyendo, pero sin limitación, cirrosis hepática, infecciones hepáticas víricas, hepatitis autoinmunitaria, insuficiencia hepática, hipertensión portal, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher, hepatoma, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, sarcoidosis y síndrome de Zwellweger.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención y/o tratamiento y/o inmunoterapia de cánceres sólidos y hematológicos y metástasis tumorales, incluyendo, pero sin limitación, leucemia aguda de células B, linfoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia mielógena aguda, cáncer de pulmón, cáncer de las glándulas adrenales, astrocitoma, glioma, cáncer de cerebro, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer de intestino, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de vesícula biliar, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer de laringe, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer uterino, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención y/o tratamiento y/o la inmunoterapia del dolor, incluyendo dolor crónico, que podría ser bien somatogénico (orgánico) o psicogénico. El dolor somatogénico puede ser de origen nociceptivo, inflamatorio y/o neuropático. El dolor se relaciona con dolor nociceptivo, neuropatía periférica, neuropatía central, neuralgia, migraña, psicosis y trastornos inflamatorios y/o neurológicos.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para trasplantes de órganos y/o aloinjertos y/o autoinjertos, por ejemplo, trasplante de riñón, de hígado, de pulmón, de piel, de células madre o de médula ósea y en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador.

En otra realización, las moléculas divulgadas pueden usarse para la prevención y/o tratamiento y/o la inmunoterapia para las patologías causadas por agentes de bioterrorismo.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse como un adyuvante para vacunas para reforzar y/o potenciar la acción de una vacuna y/o un agente inmunológico y/o para la inmunización; por ejemplo, un antígeno, lisado de células tumorales, vacuna de células B, vacuna de células T, vacuna de células dendríticas que refuerza la respuesta inmunitaria de las células citotóxicas, linfocitos T colaboradores y células dendríticas para la erradicación e inmunoterapia de enfermedades relacionadas con la inmunidad y otras enfermedades prevenibles, tales como la varicela, cólera, difteria, tos ferina, enfermedad meningocócica, hepatitis, *Hemophilus influenzae* de tipo B (HIB), sarampión, paperas, rubeola, poliomielitis y tétanos.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para movilizar las células progenitoras/madre, preferentemente hacia el sitio de lesión, isquemia, ictus, etc. Los compuestos pueden usarse como agentes citoprotectores, agentes cardioprotectores, agentes neuroprotectores y agentes regeneradores que pueden ayudar al hospedador/paciente a reparar cualquier daño orgánico, producir órganos, tales como músculo, nervio, vaso sanguíneo, etc. y a aumentar el número de células inmunitarias.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" incluye cualquier efecto, tal como aliviar, reducir, modular y/o eliminar que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad o trastorno que se va a tratar.

Un nivel de concentración de tratamiento adecuado es de 0,01 nM a 100 µM.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse en combinación con una diversidad de excipientes farmacéuticos, incluyendo agentes estabilizantes, vehículos y/o formulaciones de encapsulación conocidas en la técnica.

En el caso del tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con cualquier adyuvante adecuado, tal como, pero sin limitación, un inmunosupresor conocido, tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, azatioprina, ciclofosfamida, dexametasona, flunisolida, prednisolona, prednisona, amcinonida, desonida, metilprednisolona, triamcinolona y alclometasona.

En el caso de tratamiento de infecciones y/o cáncer, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en cualquier combinación con cualquier adyuvante adecuado, tal como, pero sin limitación, otro agente anticáncer, antivírico, antibacteriano, antifúngico, y/o antipatogénico, un compuesto que podría producir una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado.

Durante las vacunaciones y/o inmunizaciones, las moléculas o compuestos de la presente invención pueden usarse con células T, células B, célula dendrítica, antígenos, proteínas, conjugados de proteínas y/o similares que podrían usarse con dicho fin de inmunización.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 A-E son representaciones gráficas de datos de agonistas de S1P1 seleccionados descritos en el ejemplo 55.
La figura 1.1 ilustra los recuentos de linfocitos después del tratamiento.

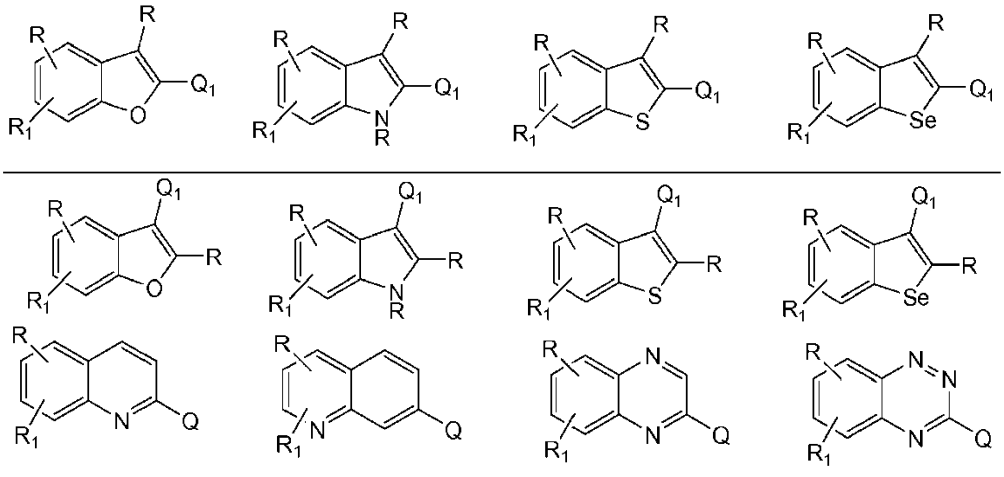
Descripción detallada de la invención

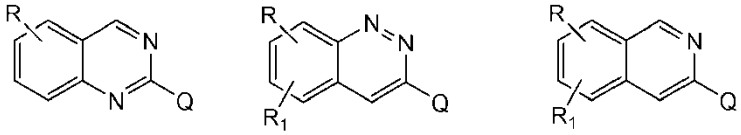
Los términos "compuesto", "agente", "agente activo", "agente químico", "agente farmacológicamente activo", "medicamento", "principio activo", "molécula" y "fármaco" se usan de manera intercambiable en el presente documento para hacer referencia a un compuesto químico que induce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" de agentes/compuestos y compuestos de la invención, tal como se usa en el presente documento, significan una cantidad suficiente de la composición para proporcionar el efecto o resultado terapéutico o fisiológico deseado. Un profesional sanitario sopesa los beneficios potenciales frente a los riesgos potenciales al determinar cuánto es una "cantidad eficaz" adecuada. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y del estado general del sujeto, del modo de administración y similares.

Un vehículo, excipiente o diluyente "farmacéuticamente aceptable" puede incluir un vehículo farmacéutico compuesto de un material que puede ser o no biológicamente activo o de otro modo no deseable, es decir, el material puede administrarse a un sujeto junto con el agente activo seleccionado sin provocar cualquiera y/o una reacción adversa sustancial. Los vehículos pueden incluir excipientes y otros aditivos, tales como diluyentes, detergentes, agentes colorantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, conservantes, y similares.

Las composiciones y terapias combinadas de la invención pueden administrarse en combinación con una diversidad de excipientes farmacéuticos, incluyendo agentes estabilizantes, vehículos o formulaciones encapsulantes. Las combinaciones eficaces son aquellas que proporcionan un efecto sinérgico favorable que ayuda al tratamiento y/o prevención y/o inmunoterapia de un modo mejor que los agentes de manera individual.

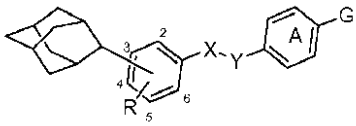


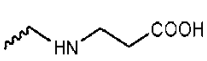
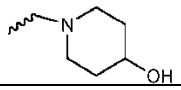
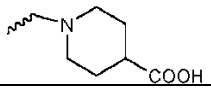
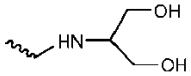
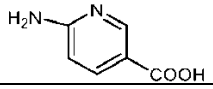
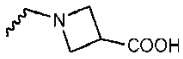
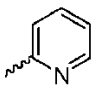
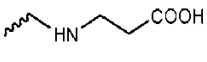
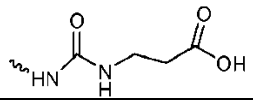
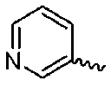
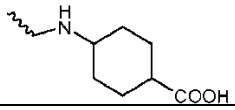
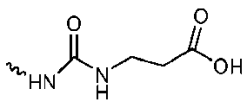
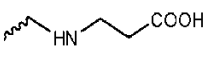
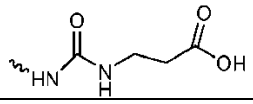
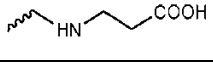
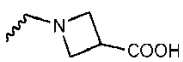


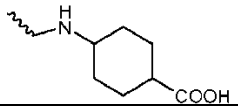
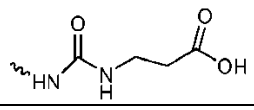
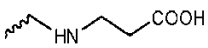
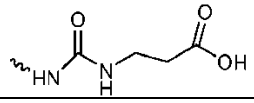
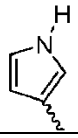
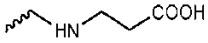
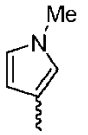
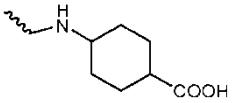
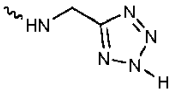
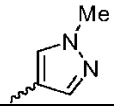
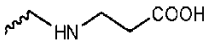
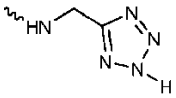
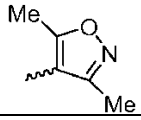
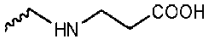
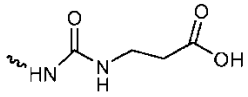
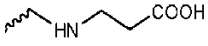
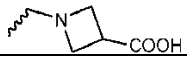
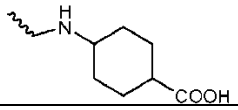
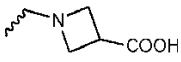
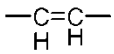
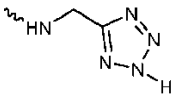
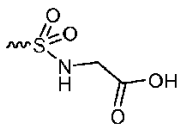
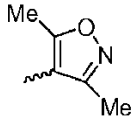
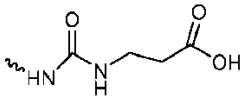
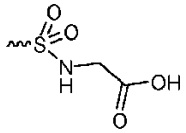
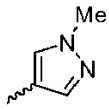
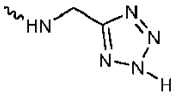
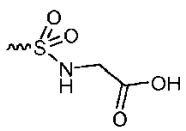
Las preparaciones de compuesto ilustradas puedes realizarse mediante métodos generalmente conocidos como se ilustra posteriormente en el presente documento. Los materiales de partida e intermedios usados en la síntesis de compuestos de esta invención están generalmente disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales de la química orgánica. Se describen los métodos adecuados para la síntesis de compuestos de esta invención e intermedios de los mismos, por ejemplo, en Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ª Edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985); D. C. Liotta y M. Volmer, eds, Organic Syntheses Reaction Guide (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991); R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH, Nueva York, 1989), H. O. House, Modern Synthetic Reactions 2ª Edición (W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, 1972); N. S. Simpkins, ed. 100 Modern Reagents (The Royal Society of Chemistry, Londres, 1989); A. H. Haines Methods for the Oxidation of Organic Compounds (Academic Press, Londres, 1988) y B. J. Wakefield Organolithium Methods (Academic Press, Londres, 1988).

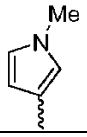
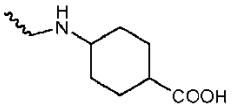
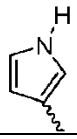
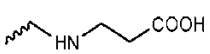
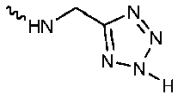
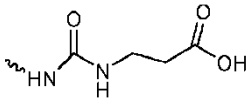
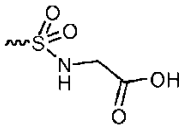
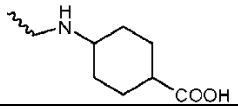
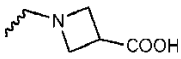
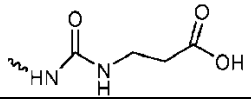
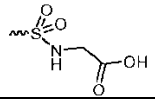
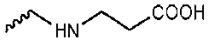
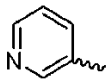
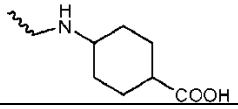
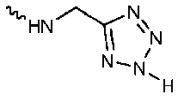
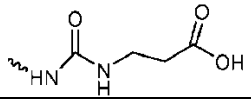
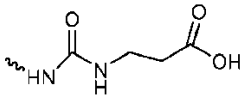
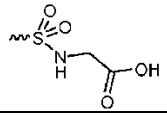
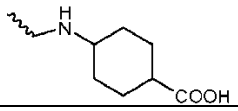
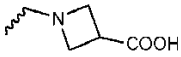
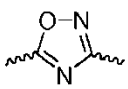
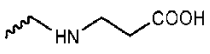
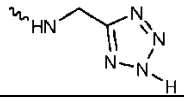
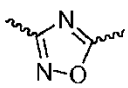
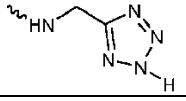
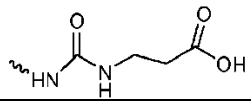
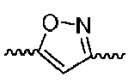
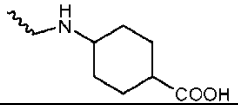
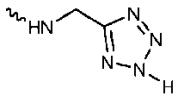
Los compuestos representativos de acuerdo con la invención y los compuestos comparativos se describen en las siguientes Tablas.

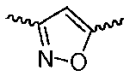
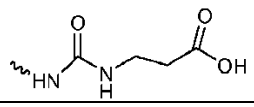
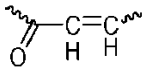
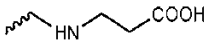
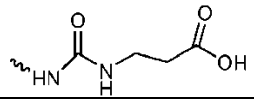
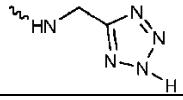
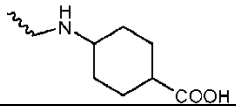
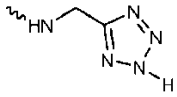
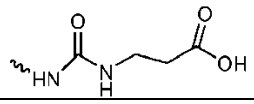
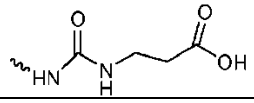
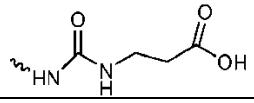
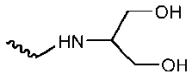
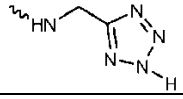
Tabla 1 (Comparativo):

Compuestos de fórmula 

S. N.	R	X-Y	G1	G2
1	CF3	-CH2-CH2		
2	Me	-O-(CH2)3-		
3	CH2CF3	-CH2-O-		
4	Ph	-CH2-O-		
5		-CH2-CH2		
6		CH2-CH2-		
7		-CH2-O-		
8		-CH2-O-		

S. N.	R	X-Y	G1	G2
9		-CH2-O-		
10		-CH2-O-		
11		-CH2-O-		
12		-CH2-O-		
13		-CH2-O-		
14		-CH2-O-		
15	-CH2-CF3	-NH-SO2-		
16	-CF3			
17	-CH2-CF3	-C≡C-		
18	Me			
19		-C≡C-		
20		-C≡C-		

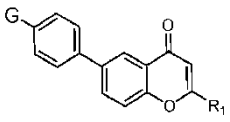
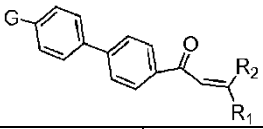
S. N.	R	X-Y	G1	G2
21		-C≡C-		
22		-C≡C-		
23		-C≡C-		
24		-C≡C-		
25		-C≡C-		
26		-C≡C-		
27		-C≡C-		
28		-C≡C-		
29	OMe	-CH2-O-		
30	OCH2CF3	-CH2-O-		
31	OMe			
32	OCH2CF3			
33	OMe			

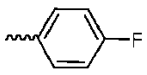
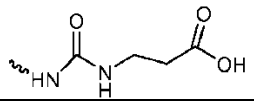
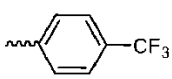
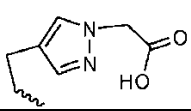
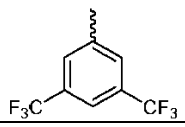
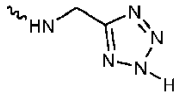
S. N.	R	X-Y	G1	G2
34	OMe			
35	OCH2CF3			
36	CF3	-OCH2-CH2O-		
37	CN	-CH2O-		
38	N(Me)2	-CH2-CH2-		
39	OEt	-CH2O-		
40	OPr	-CH2O-		
41	OPr	-CH2O-, -CH2CH2-		

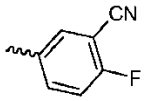
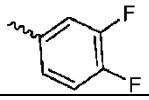
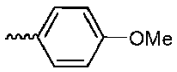
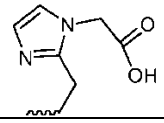
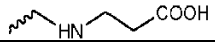
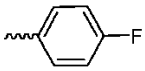
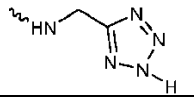
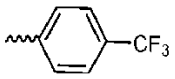
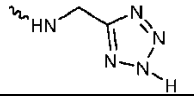
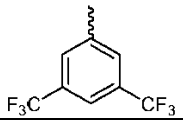
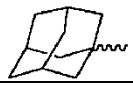
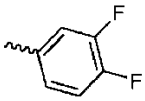
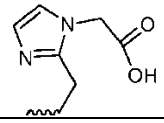
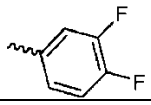
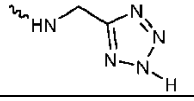
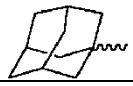
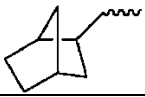
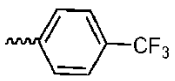
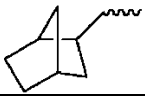
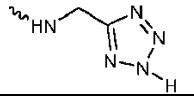
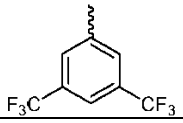
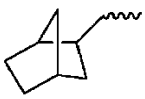
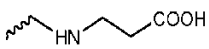
y variaciones de los mismos.

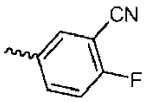
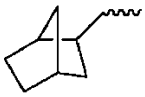
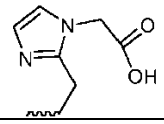
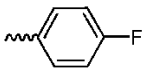
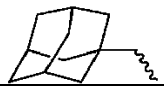
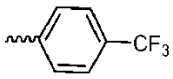
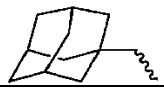
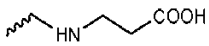
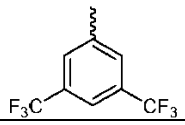
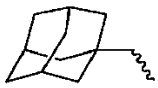
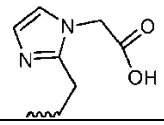
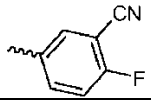
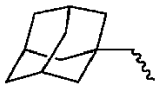
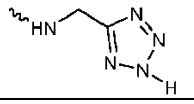
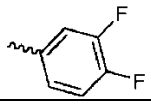
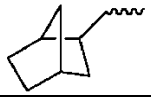
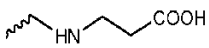
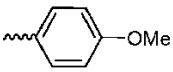
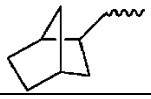
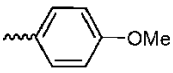
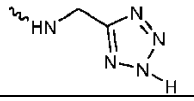
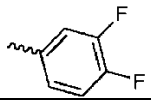
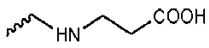
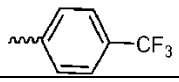
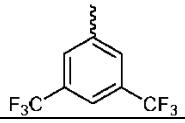
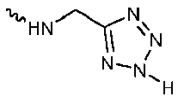
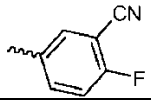
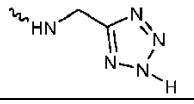
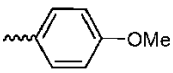
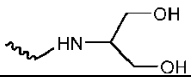
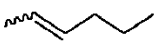
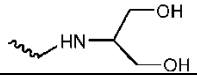
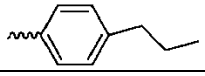
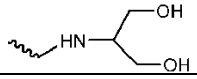
G1 y G2 representan grupos alternativos para G

Tabla 2 (Comparativo): Compuestos de Fórmula

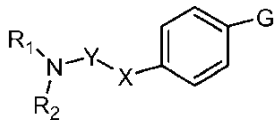
S. N.	R1	R2	G
1		-CH3	
2		-CH2CH2CH3	
3		-CH3	

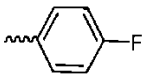
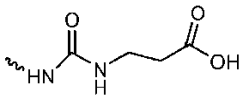
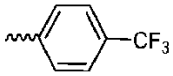
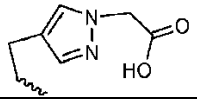
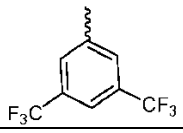
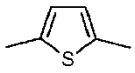
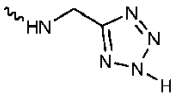
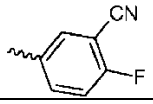
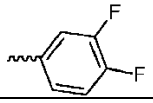
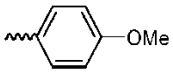
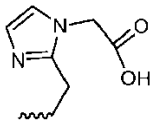
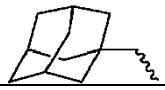
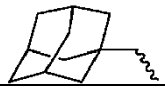
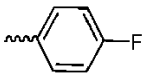
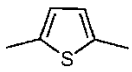
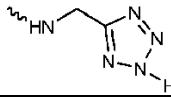
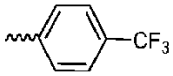
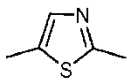
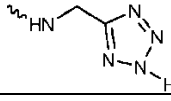
S. N.	R1	R2	G
4		-CH3	
5			
6			
7	-CH2CF3	Ph	
8	-Me	Ph	
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			

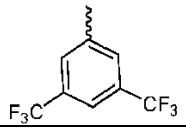
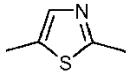
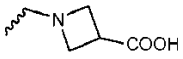
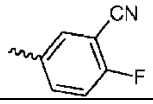
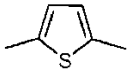
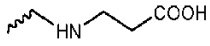
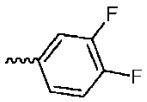
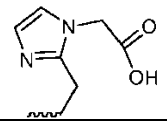
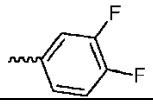
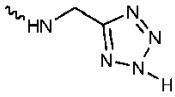
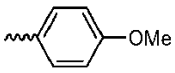
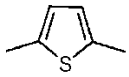
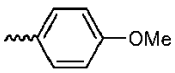
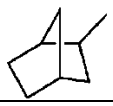
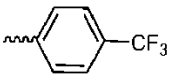
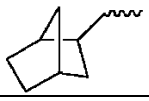
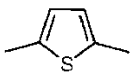
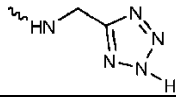
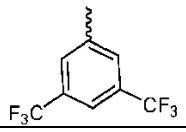
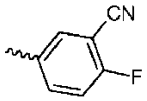
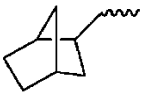
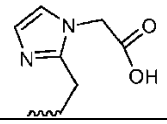
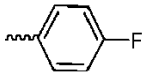
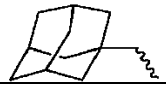
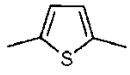
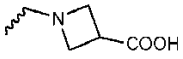
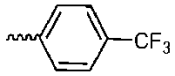
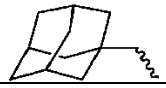
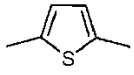
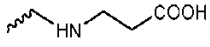
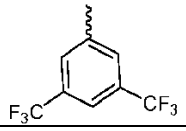
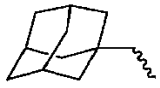
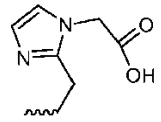
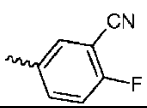
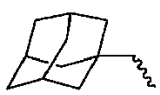
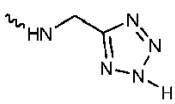
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26		-CH2CF3	
27		-CH2CF3	
28		-CH2CF3	
29		-CH2CF3	
30		-CH2CF3	
31		H, Me	
32		H, Me	
33		H, Me	

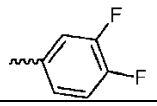
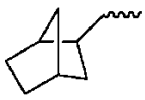
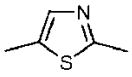
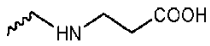
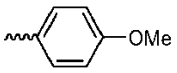
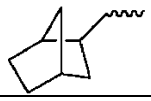
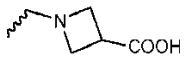
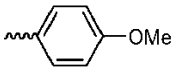
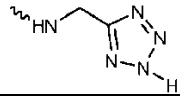
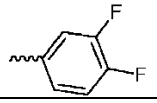
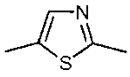
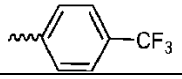
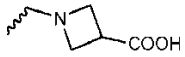
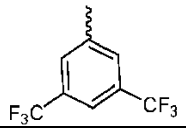
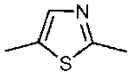
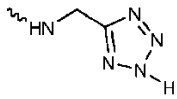
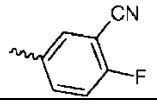
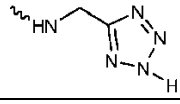
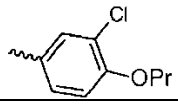
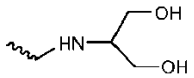
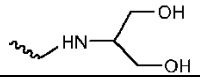
y variaciones de los mismos.

Tabla 3 (Comparativo):

Compuestos de fórmula 

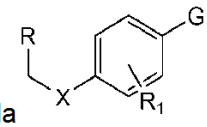
S. N.	R1	R2	X	Y	G
1			-CH2-	Ph	
2			CH2	Ph	
3			CH2		
4			-SO2-	Ph	
5			-CO-	Ph	
6			-CH2-	-CH2CH2-	
7	-CH2CF3		-CH2-	Ph	
8	-Me		-CH2-	Ph	
9			-CH2-		
10			-CH2-		

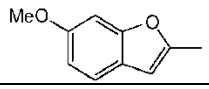
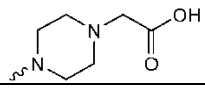
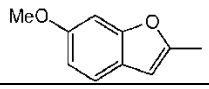
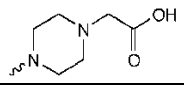
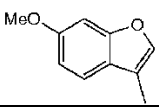
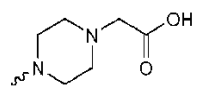
S. N.	R1	R2	X	Y	G
11			-CH2-		
12			-CO-		
13			-CH2-	-CH2CH2-	
14			-CO-	-CH2CH2-	
15			-CH2-		
16			-CH2-	-CH2CH2-	
17			-CH2-		
18			-CH2-	-CH2CH2-	
19			-CH2-	-CH2CH2-	
20			-CH2-		
21			-CH2-		
22			-SO2-	Ph	
23			-CH2-	-CH2CH2-	

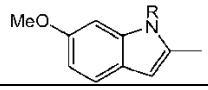
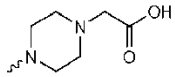
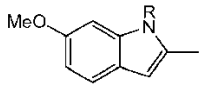
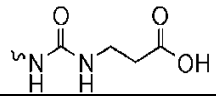
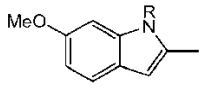
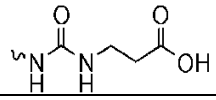
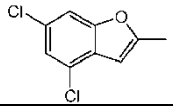
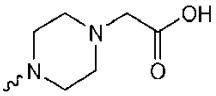
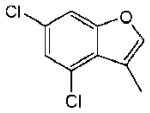
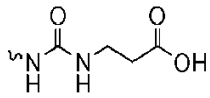
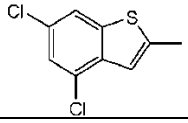
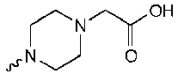
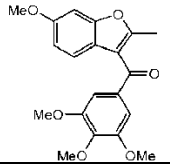
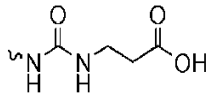
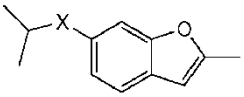
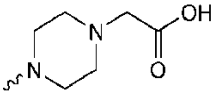
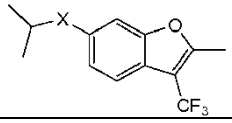
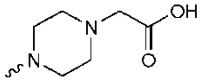
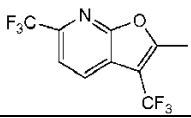
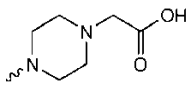
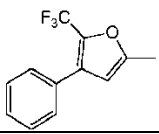
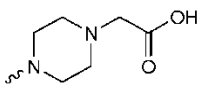
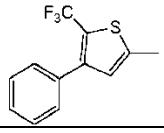
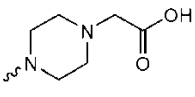
S. N.	R1	R2	X	Y	G
24			-CH2-		
25			-CH2-	-CH2CH2-	
26		-CH2CF3	-CO-	-CH2CH2-	
27		-CH2CF3	-CH2-		
28		-CH2CF3	-SO2-	Ph	
29		-CH2CF3	-CH2-		
30		-CH2CF3	-CH2-	Ph	
31		Me	-CH2-	-CH2-	
32	n-Hexilo	Me	CH2-	CH2-	

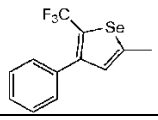
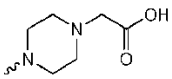
y variaciones de los mismos.

Tabla 4 Comparativo):

Compuestos de fórmula 

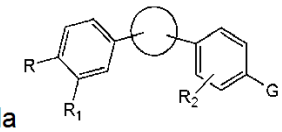
Compuesto n.º	R	X	R1	G
1		-CH_2-	H	
2		-CH_2-	Cl	
3		-CH_2-	CF3	

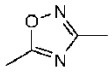
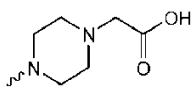
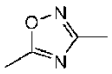
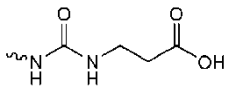
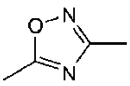
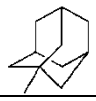
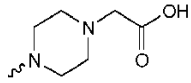
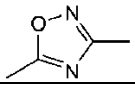
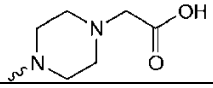
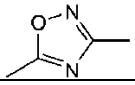
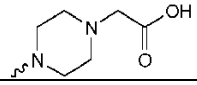
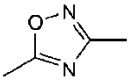
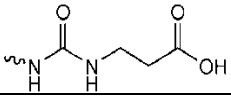
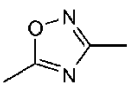
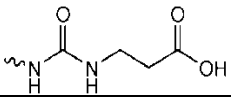
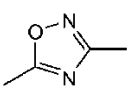
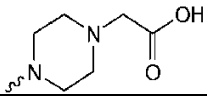
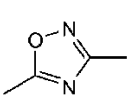
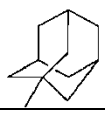
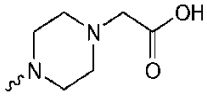
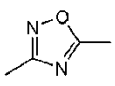
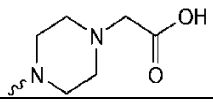
Compuesto n.º	R	X	R1	G
4		-CH_2-	CF3	
5		-O-	iPr	
6		-S-	H	
7		-O-		
8		-CH_2-	Me	
9		-O-	H	
10		-CH_2-	H	
11		-O-	CF_3	
12		-O- - CH_2- - S-	H	
13		-O-	Cl	
14		-O-	F	
15		-O-	CF_3CF_2	

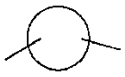
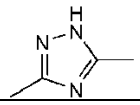
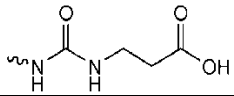
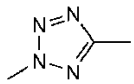
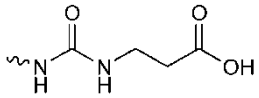
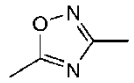
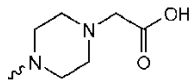
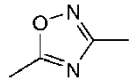
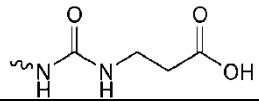
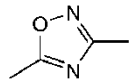
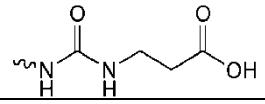
Compuesto n.º	R	X	R1	G
16		-O-	F	

y variaciones de los mismos.

Tabla 5 (Comparativo):

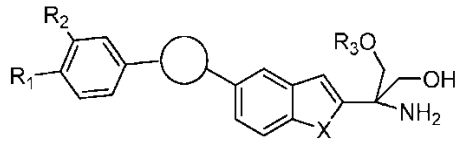
Compuestos de fórmula 

Compuesto n.º		R	R1	R2	G
1		iPrO-		H	
2		iPrO-		H	
3		iPrO-		3-CF3	
4		MeO-	Cl	3-F	
5		Cl	Cl	2-Me	
6		Me	CF3	CF3	
7		i-Pr	CF3	H	
8		n-Bu	F	3-Cl	
9			Br	H	
10		iPrO-		H	

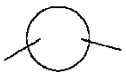
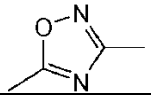
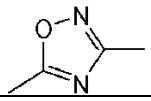
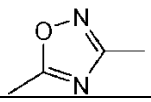
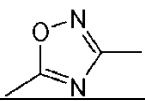
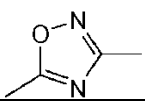
Compuesto n.º		R	R1	R2	G
11		Cl	Cl	2-Me	
12		i-Pr	CF3	2-Me	
13			CF3	H	
14		n-Pr	CN	3-Me	
15		nPr	H	2-isoPr	

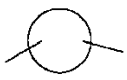
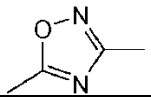
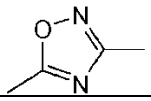
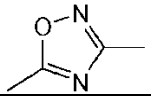
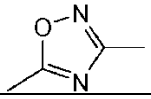
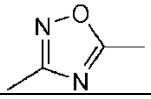
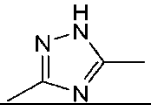
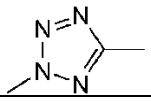
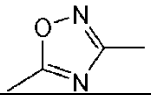
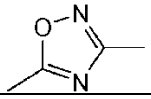
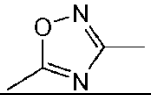
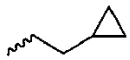
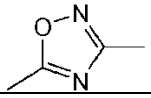
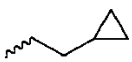
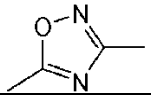
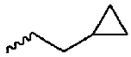
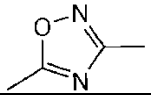
y variaciones de los mismos.

Tabla 6 (incluyendo referencia a Compuestos de la invención y Ejemplos Comparativos):



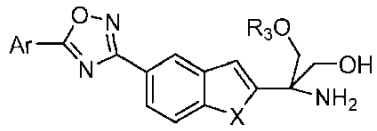
Compuestos de fórmula

Compuesto n.º		X	R1	R2	R3
1		O	OEt	OEt	H
2		N	OEt	OEt	H
3		O	-OEt	-OEt	-$OP(O)(OH)_2$- y/o sal de elección
4		O	-OiPr	-Cl	-H
5		S	-O-Et	-OEt	-H

Compuesto n.º		X	R1	R2	R3
6		O	-O-Pr	-OMe	-H
7		O	-OEt	-CN	-H
8		O	-OPr	-CF3	-H
9		O	-OPr	-Br	-H
10		O	-OPr	-Me	-H
11		O	-OBut	-H	-H
12		O	-O-pentilo	-H	-H
13		O	-ciclohexilo	-H	-H
14		O	-N(Et)2	-H	-H
15		O	-OEt		-H
16		O	-OMe		-H
17		O		-H	-H
18		S	-nPr	-H	-H

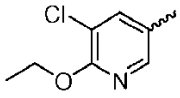
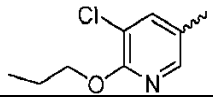
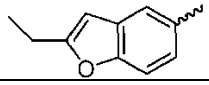
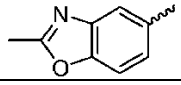
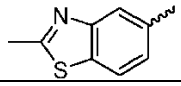
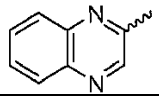
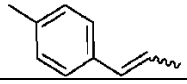
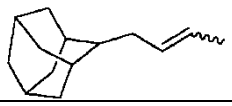
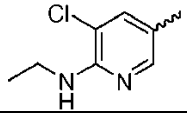
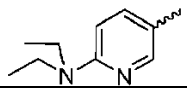
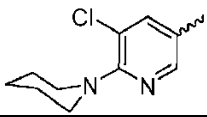
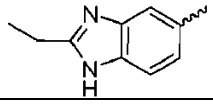
y variaciones de los mismos.

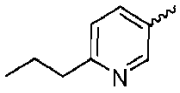
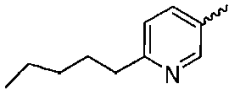
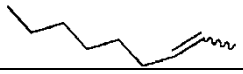
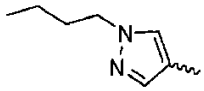
Tabla 7 (incluyendo referencia a compuestos de la invención y ejemplos comparativos):



Compuesto de fórmula

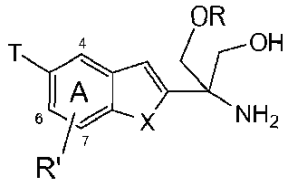
X = O, N, S

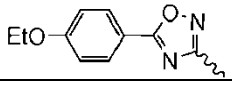
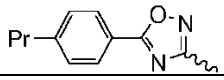
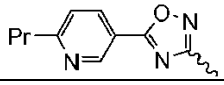
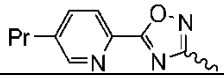
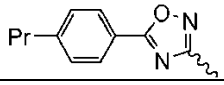
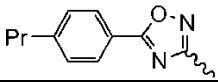
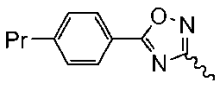
Compuesto n.º	Ar	X	R3
1		O	H
2		N	H
3		O	H
4		O	H
5		S	H
6		O	H
7		O	H
8		O	H
9		O	H
10		O	H
11		O	H
12		O	H

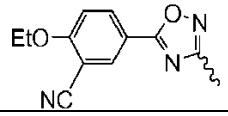
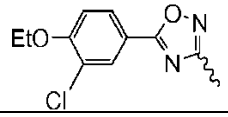
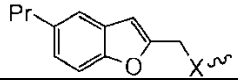
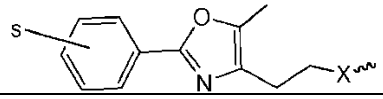
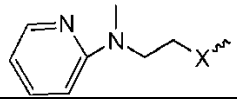
X = O, N, S			
Compuesto n.º	Ar	X	R3
13		O	H
14		O	H
15		O	H
16		O	H

y variaciones de los mismos.

Tabla 8 (incluyendo referencia a compuestos de la invención y ejemplos comparativos):

Compuesto de fórmula 

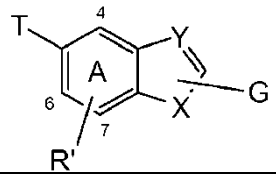
Compuesto n.º	T	R	R'
1		OH	6-Cl
2		OH	7-isopropilo
3		OH	6-Cl
4		OH	H
5		OH	7-Me
6		OH	7-Et
7		OH	

Compuesto n.º	T	R	R'
8		OH	6-Cl
9		OH	6-Cl
10		OH	H
11		OH	H
12		OH	H
13	n-Octilo	OH	n-Octilo

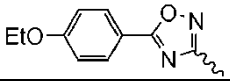
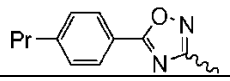
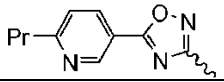
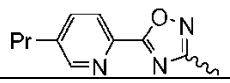
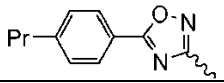
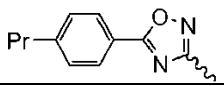
y variaciones de los mismos.

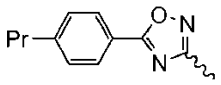
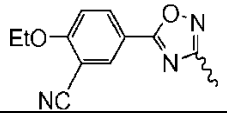
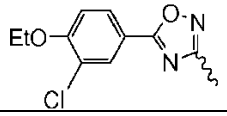
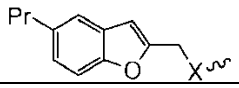
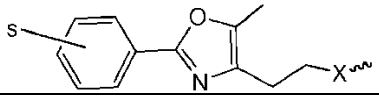
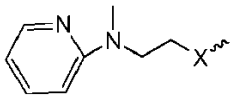
s representa un sustituyente de anillo.

Tabla 9 (Comparativo): El compuesto de fórmula



X, Y y G son como se definen para la fórmula (I).

Compuesto n.º	T	R	R'
1		OH	6-Cl
2		OH	7-isopropilo
3		OH	6-Cl
4		OH	H
5		OH	7-Me
6		OH	7-Et

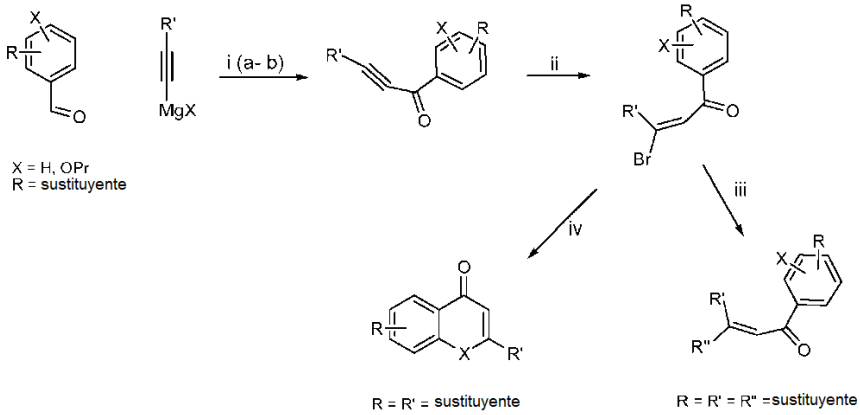
X, Y y G son como se definen para la fórmula (I).			
Compuesto n.º	T	R	R'
7		OH	
8		OH	6-Cl
9		OH	6-Cl
10		OH	H
11		OH	H
12		OH	H
13	n-Octilo	OH	n-Octilo

y variaciones de los mismos.

s representa un sustituyente de anillo.

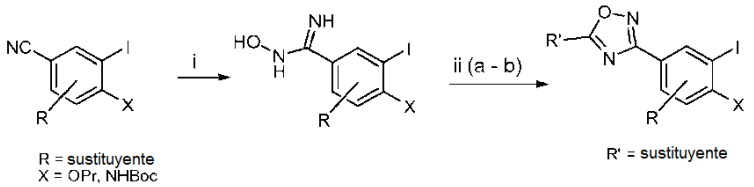
Métodos de síntesis:

Los ejemplos (28) a (30) se prepararon mediante el uso del siguiente procedimiento según el Esquema - 1

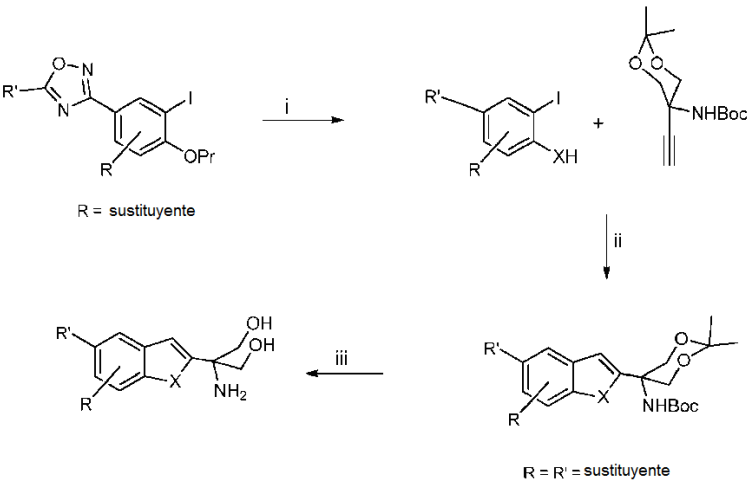


Esquema - 1 (i a) THF, agitación; (i b) MnO_2/Dioxano reflujo; (ii) HBr/AcOH; (iii) $Pd(PPh_3)_2$, $RB(OH)_2$, $NaHCO_3$ /Dioxano, H_2O, 80 ºC; (iv) K_2CO_3.

Los ejemplos (36) a (52) se prepararon por el uso del siguiente procedimiento según el Esquema - 2 (a - b).



Esquema - 2a (i) Na_2CO_3, $NH_2OH.HCl/EtOH$ o DIEA, $NH_2OH.HCl/EtOH$; (ii a) EDC/DMF; (ii b) TBAF/DMF.

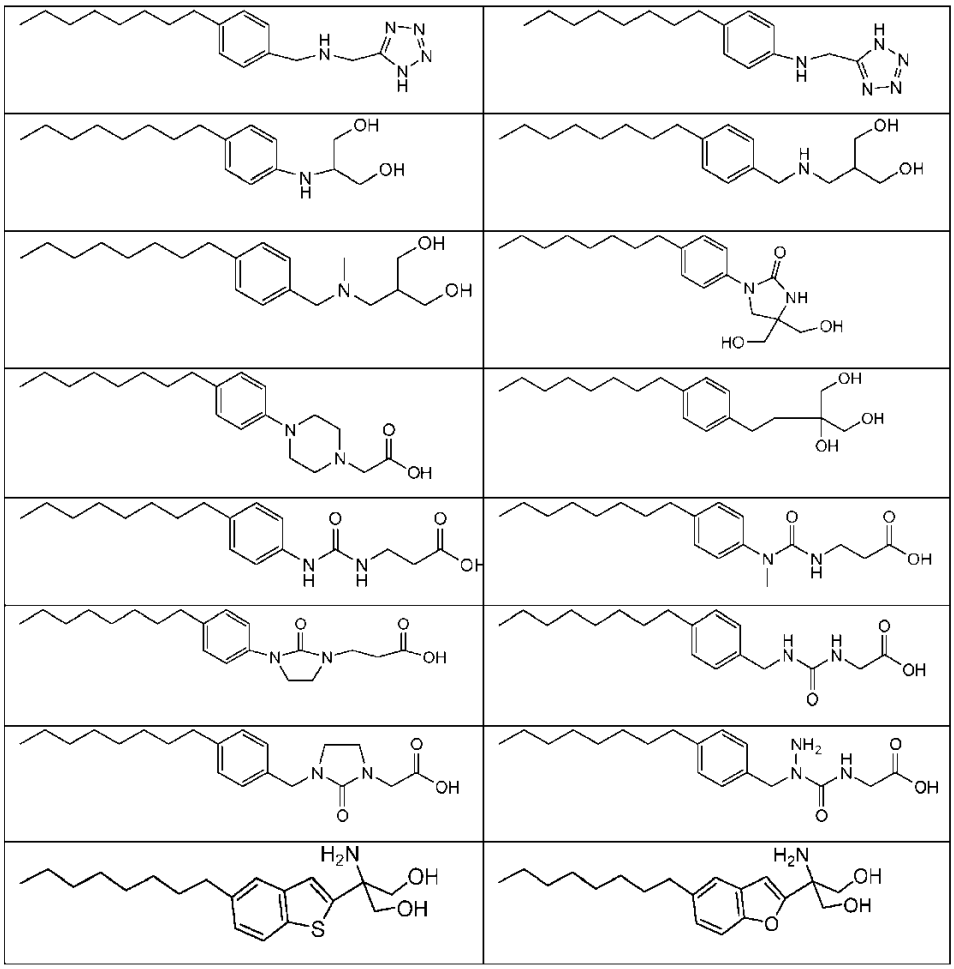


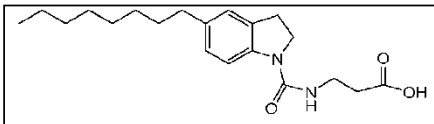
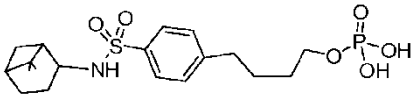
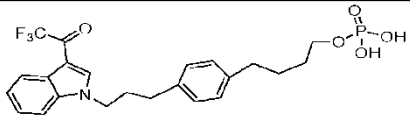
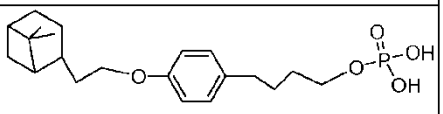
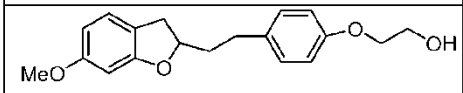
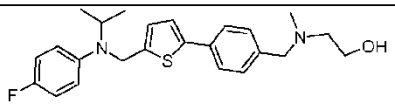
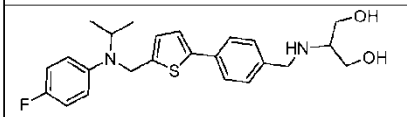
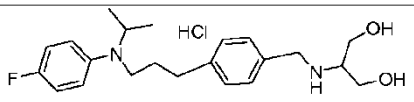
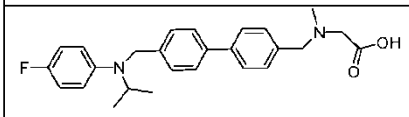
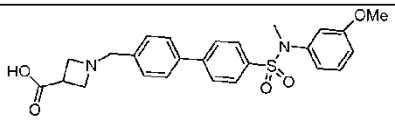
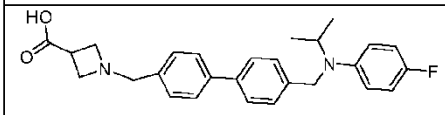
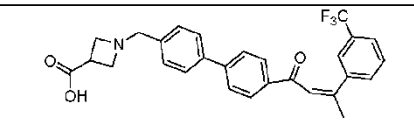
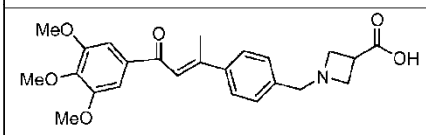
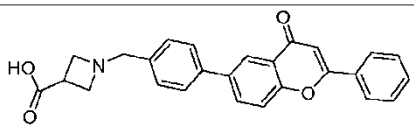
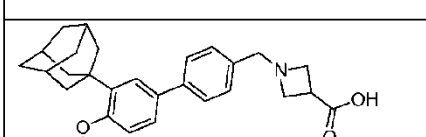
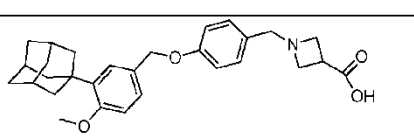
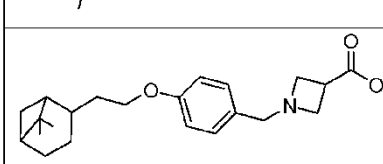
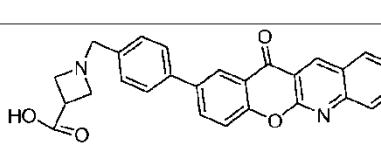
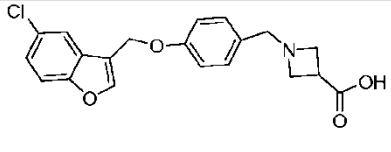
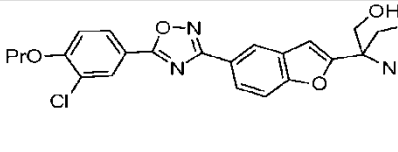
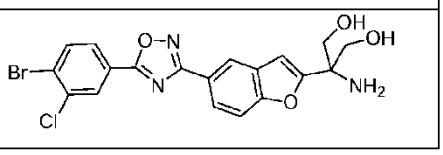
Esquema - 2b (i) BCl_3/CH_2Cl_2 o $AlCl_3$/ CH_2Cl_2; (ii) Cl_2PdPPh_3/CuI, DMF/DIEA; (iii) TFA/CH_2Cl_2.

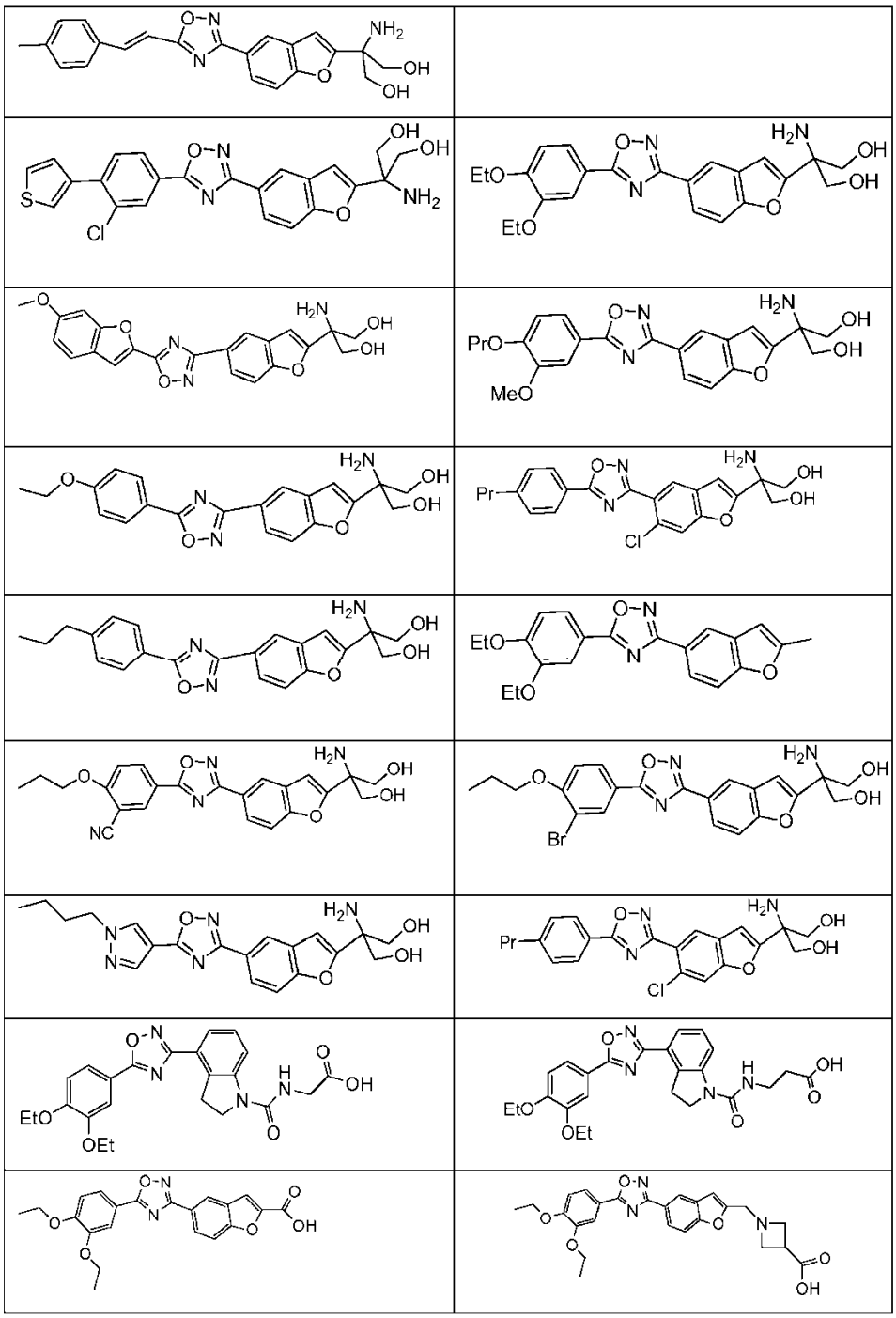
Los demás compuestos de la invención, incluyendo los intermedios, se prepararon usando diversos métodos de síntesis conocidos como aminación reductora, etc. Las preparaciones de compuestos ilustradas pueden realizarse mediante métodos conocidos generalmente como se ilustra en lo sucesivo en el presente documento. Los materiales de partida e intermedios usados en la síntesis de compuestos de esta invención están generalmente disponibles en el mercado o compuesto prepararse mediante métodos convencionales de la química orgánica. Los métodos adecuados para la síntesis de compuestos de esta invención e intermedios de los mismos se describen, por ejemplo, en Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ª Edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985); D. C. Liotta y M. Volmer, eds, Organic Syntheses Reaction Guide (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991); R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH, Nueva York, 1989), H. O. House, Modern Synthetic Reactions 2ª Edición (W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, 1972); N. S. Simpkins, ed. 100 Modern Reagents (The Royal Society of Chemistry, Londres, 1989); A. H. Haines Methods for the Oxidation of Organic Compounds (Academic Press, Londres, 1988) y B. J. Wakefield Organolithium Methods (Academic Press, Londres, 1988). Algunas referencias bibliográficas importantes son Kim S y col., Synthesis, 2006, 5, 753 - 755.

Ejemplos

Algunos de los siguientes Ejemplos describen la preparación de compuestos de acuerdo con la invención y pretenden ilustrar la invención. Otros Ejemplos se incluyen para comparación. Los Ejemplos no pretenden interpretarse como limitantes de ningún modo del alcance de la presente invención. Los espectros de RMN de protón se registraron a 300 MHz en un espectrómetro Bruker EM 300 en CDCl3 a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos para la RMN de protón son ppm campo abajo de tetrametilsilano.





Ejemplo Comparativo 1

Ácido 5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-carboxílico

Etapa A: Etapa A: 4-Hidroxi-3-yodobenzonitrilo: A una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (0,5 g; 4,18 mmol) en NH_4OH al 25 % (22 ml) se le añadió en una vez una solución de I_2 (1,06 g; 4,18 mmol) y KI (3,41 g; 20,54 mmol) en H_2O (5 ml) con agitación. La agitación continuó durante 6 h, tiempo durante el cual la mezcla se volvió de color negro a incolora. El precipitado formado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se trató con H_2O (3 ml). El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con H_2O frío (3 x 2 ml), y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,82 g; 80 %), en forma de un sólido incoloro. ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,96 (d, 1H, 1,9 Hz); 7. 53 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, 8,5 Hz); 7,03 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 6,03 (s, 1 H);

Etapa B: 2-(Hidroximetil)benzofuran-5-carbonitrilo: Se añadió gota a gota alcohol propargílico (0,24 ml; 5,2 mmol) durante 30 min a una suspensión a reflujo del producto de la Etapa A (0,48 g; 1,96 mmol) y Cu_2O (0,28 g; 1,96 mmol) en piridina anhidra (4 ml) con agitación en una atmósfera de N_2. Después de un reflujo adicional

durante 15 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó hasta 20 ml con acetato de etilo (EtOAc) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se diluyó hasta 20 ml con EtOAc, se lavó con HCl diluido (10 ml). El material insoluble formado se retiró por filtración y la fase orgánica se lavó con H_2O (5 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (FCC) (SiO_2, CH_2Cl_2 y EtOAc, 9:1) para dar el compuesto del título (0,23 g; 67 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,86 (m, 1 H); 7,49 - 7,55 (m, 2H); 6,72 (d, 1 H, J = 3 Hz); 4,8 (d, 2H, J = 3 Hz); 2,18 (s ancho, 1 H);

Etapa C: N-Hidroxi-2-(hidroximetil)benzofuran-5-carboximidamida: Una mezcla del producto de la Etapa B (0,22 g; 1,27 mmol) y HCl x NH_2OH (0,18 g; 2,59 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,67 ml; 3,82 mmol) en etanol (EtOH) (2 ml) se agitó durante 3 h a ~71 ºC. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se trató con H_2O (3 ml) y el producto se recogió por EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,2 g; 76 %), en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: Ácido (5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)metanol: Una mezcla de ácido 3,4-dietoxibenzoico (0,21 g; 1 mmol), el producto de la Etapa C (0,2 g; 0,97 mmol) y sal clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) (0,22 g; 1,15 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (DMSO) (2 ml) se agitó durante 20 min a ~40 ºC en una atmósfera de N_2. A ésta se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M (TBAF) en terahidrofurano (THF) (0,4 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a ~120 ºC, después durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2; CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,13 g; 34 %), en forma de un sólido de color grisáceo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,36 (d, 1 H, J = 3 Hz); 8,09 (dd, 1 H, J = 3, 9 Hz); 7,79 (dd, 1 H, J = 3, 9 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 3 Hz); 7,55 (d, 1 H, J = 9 Hz); 6,98 (d, 1 H, J = 9 Hz); 6,73 (s, 1 H); 4,8 (s, 2H); 4,2 (m, 4H); 2,02 (s, 1 H); 1,51 (m, 6H);

Etapa E: 5-(5-(3,4-Dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-carbaldehído: Una suspensión del producto de la Etapa D (0,13 g; 0,34 mmol) y MnO_2 (0,15 g; 1,7 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a reflujo durante 1 h con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, se lavó con EtOAc (20 ml) y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (0,13 g; 100 %), en forma de un sólido de color grisáceo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,91 (s, 1 H); 8,59 (s, 1 H); 8,33 (dd, 1 H, J = 2, 9 Hz); 7,63 - 7,82 (m, 4H); 6,99 (d, 1 H, J = 9 Hz); 4,14 - 4,26 (m, 4H); 1,4 - 1,57 (m, 6H + H_2O).

Etapa F: Ácido 5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-carboxílico; A una suspensión del producto de la Etapa E (0,009 g; 0,024 mmol) y $AgNO_3$ (0,06 g; 0,14 mmol) en EtOH (0,2 ml) se le añadió H_2O (0,1 ml) a temperatura ambiente, seguido de KOH al 10 % (0,1 ml). La suspensión de color negro resultante se agitó durante 1 h a ~50 ºC, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material insoluble se lavó con H_2O (2 x 0,2 ml). Los filtrados combinados se acidificaron a pH = 1 con HCl y el producto se recogió por extracción con EtOAc (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por FCC (SiO_2, CH_2Cl_2/ácido acético (AcOH) 98/2) para dar el compuesto del título (0,00012 g; 12,8 %), en forma de un sólido de color cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 8,48 (s, 1 H); 8,22 (m, 1 H); 7,77 (m, 1 H); 7,64 - 7,66 (m, 2H); 7,58 (s, 1 H); 6,96 (d, 1 H, J = 6 Hz); 4,19 (m, 4H); 1,4 - 1,54 (m, 6H).

Ejemplo Comparativo 2

Ácido 1-((5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico

Etapa A: 1-((5-(5-(3,4-Dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzo furan-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo: Una mezcla del producto del Ejemplo 1, Etapa E (0,07 g; 0,85 mmol), clorhidrato de azetidina-3-metilcarboxilato (0,03 g; 0,199 mmol) y DIPEA (0,035 ml, 0,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) y metanol (MeOH) (3 ml) se sonicó durante 30 min a temperatura ambiente, y después se evaporó a sequedad. El residuo de color amarillento se suspendió en 1,2-dicloroetano (1 ml) y se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0,12 g; 0,57 mmol), seguido de AcOH (0,01 ml). Esto se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó a 15 ml con EtOAc, se lavó con KOH al 10 % (2 x 3 ml); salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por FCC (SiO_2, EtOAc) para dar el compuesto del título (0,06 g; 68 %), en forma de un jarabe cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,33 (d, 1 H, J = 3 Hz); 8,06 (dd, 1 H, 3, 9 Hz); 7,78 (dd, 1 H, J = 3, 9 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 2 Hz); 6,63 (s, 1 H); 4,14 - 4,22 (m, 4H); 3,6 - 3,7 (m, 5H); 3,48 - 3,34 (m, 2H); 1,49 (m, 6H).

Etapa B: Ácido 1-((5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico: Una mezcla del producto de la Etapa A (0,06 g; 0,126 mmol) y KOH al 10 % (0,1 ml) en dioxano (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo se trató con AcOH (0,5 ml) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por FCC (SiO_2, CH_2Cl_2 saturado con NH_4OH concentrado y MeOH, 85:15) para dar el compuesto del título (0,032 g; 55 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (CD_3OD + $CDCl_3$) 8,37 (d, 1 H, J = 3 Hz); 8,09 (dd, 1 H, J = 3, 6 Hz); 7,77 (dd, 1 H, J = 3, 9 Hz); 7,68 (s, 1 H); 7,6 (d, 1 H, J = 9 Hz); 7,02 - 7,07 (m, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,05 - 4,21 (m, 8H); 1,44 - 1,49 9m, 6H).

Ejemplo Comparativo 3

N-(1H-Tetrazol-5-il)metil-4-octilbencilamina

Etapa A: 4-n-Octilbenzaldehído: Una mezcla de n-octilbenceno (1,2 g; 6,3 mmol) y hexametilenotetramina (0,97 g; 6,93 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ al 5 % y se extrajo con éter dietílico (Et_2O) (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano) para dar el compuesto del título (0,4 g; 29 %) en forma de un aceite incoloro y n-octilbenceno de partida (0,8 g; 67 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,96 (s, 1 H); 7,77 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,31 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 2,67 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,6 (m, 2H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz);
Etapa B: 2-(4-Octilbencilamino)acetonitrilo: A una suspensión del producto de la Etapa A (0,17 g; 0,78 mmol) y aminoacetonitrilo bisulfato (0,18 g; 1,17 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ en 1,2 dicloroetano (3 ml) se le añadió DIPEA (0,2 ml; 1,17 mmol) a temperatura ambiente seguido de AcOH (0,045 ml; 0,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una semana a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 y se inactivó mediante la adición de NaOH 1 M (0,5 ml). Esto se diluyó hasta 15 ml con Et_2O, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se diluyó hasta 3 ml con MeOH anhidro y a éste se le añadió en porciones $NaBH_4$ (0,1 g; 2,6 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó hasta 15 ml con Et_2O, se lavó con NaOH 1 N, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, 6:4 de hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,07 g; 28 %) en forma de un jarabe incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,23 (d, 2H, J = 8,01 Hz); 7,14 (d, 2H, J = 8,01 Hz); 3,88 (s, 2H); 3,55 (s, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 7,94 Hz); 1,6 (m, 3H); 1,27 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,93 Hz).
Etapa C: N-(1H-Tetrazol-5-il)metil-4-n-octilbencilamina: Una mezcla del producto de la Etapa B (0,07 g; 0,271 mmol) y Me_3SiN_3 (0,36 ml; 2,71 mmol) y TBAF 1 M en THF (0,27 ml; 0,271 mmol) se agitó a 75 ± 5 ºC durante 8 h en un matraz cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó hasta 1 ml con MeOH, se calentó a reflujo durante 30 min en una atmósfera de N_2 y se dejó durante una noche en el frigorífico. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para dar un compuesto del título (0,069 g; 84 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (CD_3OD) 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 4,72 (s, CD_3OH); 4,34 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 2,59 (t, 2H, J = 7,76 Hz); 1,57 (t, 2H, J = 7,19 Hz); 1,25 (m, 10H); 0,84 (t, 3H, J = 6,93 Hz);

Ejemplo Comparativo 4

N-((1H-Tetrazol-5-il)metil)-4-n-octilanilina

Etapa A: 2-(4-Octilfenilamino)acetonitrilo: Una mezcla de 4-n-octilanilina (0,21 g; 1 mmol), $BrCH_2CN$ (0,156 mmol; 1,3 mmol) y K_2CO_3 (0,28 g; 2 mmol) en CH_3CN anhidro (3 ml) se agitó durante una noche a ~60 ºC en una atmósfera de N_2, y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cristalización en hexano para dar el compuesto del título (0,18 g; 74 %) en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,06 (d, 2H, J = 8,48 Hz); 6,63 (d, 2H, J = 8,48 Hz); 4,06 (d, 2H, J = 5,75 Hz); 3,83 (m ancho, 1 H); 2,51 (t, 2H, J = 7,92 Hz); 1,55 (m, 3H); 1,27 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,87 Hz).
Etapa B: N-((1H-Tetrazol-5-il)metil)-4-n-octilanilina: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 2-(4-octilbencilamino)acetonitrilo en el Ejemplo 3, Etapa C, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 77 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 6,94 (d, 2H, J = 8,37 Hz); 6,61 (s ancho, 2H); 6,49 (d, 2H, J = 8,37 Hz); 4,68 (m, 2H); 2,44 (t, 2H, J = 7,94 Hz); 1,49 (t, 2H, J = 7,55 Hz); 1,24 (m, 10H); 0,85 (t, 3H, J = 6,95 Hz).

Ejemplo Comparativo 5

2-(4-Octilfenilamino)propano-1,3-diol

Etapa A: 2,2-Dimetil-N-(4-octilfenil)-1,3-dioxan-5-amina: A una mezcla de 4-n-octilanilina (0,205 g; 1 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (Helvetica Chimica Acta, 2003, *86,* 2467; 0,13 g; 1 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ en 1,2 dicloroetano (3,5 ml) se le añadió AcOH (0,06 ml; 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2, se diluyó hasta 20 ml con Et_2O, se lavó con NaOH 1 N, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó cristalización en hexano para dar el compuesto del título (0,2 g; 63 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 4,1(dd, s ancho, 3H, J = 4,2, 11,9 Hz); 3,74 (dd, 2H, J = 4,2, 11,9 Hz); 3,4 (m, 1 H); 2,47 (t, 2H, J = 7,91 Hz); 1,55 (m, 2H + H_2O); 1,46 (s, 3H); 1,43 (s,3H); 1,25 (m, 10H); 0,86 (m, 3H).
Etapa B: 2-(4-octilfenilamino)propano-1,3-diol: A una solución del producto de la Etapa A (0,1 g; 0,31 mmol) en

MeOH (1 ml) se le añadió Me_3SiCl (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida para dar una sal clorhidrato del compuesto del título (0,1 g; 100 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,66 (s a, 2H); 7,53 (d, 2H, J = 7,98 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 7,98 Hz); 4,82 (s ancho, 2H); 3,98 (m ancho, 4H); 3,51 (m ancho, 1 H); 2,58 (t, 2H, J = 7,68 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,27 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,96 Hz).

Ejemplo Comparativo 6

2-((4-n-Octilbencilamino)metil)propano-1,3-diol

Etapa A: 4-n-Octilbencil alcohol: Se añadió en porciones $NaBH_4$ (0,04 g; 1,06 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 3, Etapa A en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente, con agitación vigorosa. Después de 30 min de agitación, la mezcla se evaporó a sequedad, se diluyó hasta 10 ml con Et_2O y se lavó con NaOH 1 N, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,082 g; 100 %), en forma de un jarabe incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,26 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,64 (s, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,56 (m, 3H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz).
Etapa B: Bromuro de 4-n-octilbencilo: Se añadió gota a gota PBr_3 (0,23 ml) a una solución agitada del producto de la Etapa A (0,082 g; 0,37 mmol) en Et_2O (2 ml) a - 15 ºC. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 4 h. Se vertió sobre hielo (5 g) y el producto se extrajo con Et_2O recién preparado (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ al 5 %, H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g; 40 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,28 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,13 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,48 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,57 (m, 2H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).
Etapa C: 4-n-Octilbencilamina: A una solución del producto de la Etapa B (0,13 g; 0,459 mmol) en hexametilenodisilazano anhidro (HMDSA) se le añadió NaHMDSA 1 M en THF a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 con agitación. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó hasta 5 ml con MeOH y se añadió 1 gota de HCl concentrado. Esto se evaporó a presión reducida, se diluyó hasta 15 ml con Et_2O y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,1 g; 100 %), en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,2 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,13 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,82 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,58 (m, 2H); 1,41 (s, 2H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).
Etapa D: (2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-N-(4-octilbencil)metilamina: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-n-octilanilina en el Ejemplo 5, Etapa A, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 86 %, en forma de un jarabe incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,23 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,11 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,96 (dd, 2H, J = 5,57, 11,73 Hz); 11,73 Hz); 3,83 (s, 2H); 3,75 (dd, 2H, J = 5,57, 2,69 (m, 1 H); 2,56 (t, 2H, J = 7,88 Hz); 1,81 (s ancho, 1 H + H_2O); 1,4 (m, 5H); 1,25 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J = 6,96 Hz).
Etapa E: 2-((4-n-Octilbencilamino)metil)propano-1,3-diol: Una solución del producto de la Etapa D (0,6 g; 0,13 mmol) en ácido trifluoroacético al 60 % (TFA) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó hasta 5 ml con MeOH y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en iso-propanol (iPrOH) (2 ml) y se añadió una gota de HCl concentrado. Esto se evaporó a presión reducida y se trató con Et_2O anhidro. El precipitado formado se retiró por filtración, se secó al vacío durante 1 h para dar una sal clorhidrato del compuesto del título (0,04 g; 85 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (D_2O) 7,32 (d, 2H, J = 7,56 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 7,56 Hz); 4,2 (s, 2H); 4,66 (DHO); 3,69 (s, 4H); 3,36 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J = 7,47 Hz); 1,49 (s, 2H); 1,16 (m, 10H); 0,74 (m, 3H).

Ejemplo Comparativo 7

2-((Metil(4-octilbencil)amino)metil)propano-1,3-diol

Etapa A: (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-N-metil-N-(4-octilbencil)metil amina: Cuando el producto del Ejemplo 6, Etapa D se sustituye por 4-n-octilanilina y HCHO acuoso al 30 % se sustituye por 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona en el Ejemplo 3, Etapa A, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 100 %, en forma de un jarabe incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,2 (d, 2H, J = 7,75 Hz); 7,11 (d, 2H, J = 7,75 Hz); 3,83 (s, 2H); 3,94 (m, 4H); 3,64 (s, 2H); 2,83 (m, 1 H); 2,56 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 2,29 (s, 3H); 1,58 (m, 2H + H_2O); 1,25 - 1,42 (m, 18H); 0,86 (m, 3H).
Etapa B: 2-((Metil(4-octilbencil)amino)metil)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa A está sustituido por (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-N-(4-octilbencil)metilamina en el Ejemplo 6, Etapa E, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 79 %, en forma de un sólido vítreo. ^{1}H RMN (D_2O) 7,3 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 6,96 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 4,66 (DHO); 4,24 (s, 2H); 3,73 (m, 4H); 3,32 (m, 1H); 2,7 (s, 3H); 2,3 (t, 2H, J = 7,63 Hz); 1,36 (m, 2H); 1,15 (s, 2H); 1,15 (m, 10H); 0,73 (t, 3H, J = 6,73 Hz).

Ejemplo Comparativo 8

4,4-Bis(hidroximetil)-1-(4-octilfenil)imidazolidin-2-ona

Etapa A: *2,2-Dimetil-5-((4-octilfenilamino)metil)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo:* A una mezcla de 4-n-octilanilina (0,21 g; 1 mmol), 5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ooii y col., J.Org.Chem., 2004, 69, 7765; 0,26 g; 1 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (0,3 g; 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,5 ml) se le añadió AcOH (.06 ml; 1 mmol) a temperatura ambiente con agitación en una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se diluyó hasta 20 ml con Et_2O, se lavó con NaOH 1 M (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en hexano (5 ml) y se mantuvo en el congelador (-18 ºC) durante una noche. Los cristales formados se retiraron por filtración, se lavaron con un pequeño volumen de hexano y se secaron para dar el compuesto del título (0,32 g; 71 %), en forma de cristales incoloros. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 6,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,58(d, 2H, J = 8,4 Hz); 4,84 (s ancho, 1 H); 4,01 (d, 2H, J = 11,9); 3,85 (s ancho, 1 H); 3,8 (d, 2H, J = 11,9 Hz); 3,44 (s, 2H); 2,46 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,5(m, 2H); 1,45(s, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,42 (s, 3H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 2H, J = 6,95 Hz).

Etapa B: 4,4-(2,2-dimetil-1,3-dioxanil)-1-(4-octilfenil)imidazolidin-2-ona: Una solución del producto de la Etapa A (0,17 g; 0,38 mmol) y NaH al 60 % en aceite mineral (0,043 g; 1,14 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se agitó durante una noche a ~55 ºC en una atmósfera de N_2. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se diluyó hasta 15 ml con Et_2O, se lavó con ácido cítrico al 10 %, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título (0,06 g; 42 %) en forma de un sólido incoloro y material de partida (0,1 g; 58 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,41 (d, 2H, J = 8,58 Hz); 7,12 (d, 2H, J = 8,58 Hz); 5,27 (s ancho, 1 H); 3,84 (d, 2H, J = 11,3 Hz); 3,78 (d, 2H, J = 11,3 Hz); 3,68 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 7,83 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,28 (m, 10H); 0,84 (t, 3H, J = 6,76 Hz).

Etapa C: 4,4-Bis(hidroximetil)-1-(4-octilfenil)imidazolidin-2-ona: Cuando el producto de la Etapa B está sustituido por (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-N-(4-octilbencil)metilamina en el Ejemplo 6, Etapa E, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 74 %, en forma de un sólido incoloro, después de la purificación por FCC (SiO_2, CH_2Cl_2 saturado con NH_4OH concentrado/MeOH; 98:2). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,30 (d, 2H, J = 8,49 Hz); 7,02 (d, 2H, J = 8,49 Hz); 6,53 (s, 1 H); 4,65 (s ancho, 2H); 3,48 -3,62 (m, 6H); 2,47 (t, 2H, J = 7,94 Hz); 1,51 (m, 2H); 1,25 (m, 10H); 0,87 (t, 3H, J = 6,94 Hz).

Ejemplo Comparativo 9

Ácido 2-(4-(4-n-Octilfenil)piperazin-1-il)acético

Etapa A: 4-n-Octilyodobenceno: A una suspensión de n-octilbenceno (1 g; 5,2 mmol) y CF_3SO_3Ag (1,35 g; 5,2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml) se le añadió I_2 a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más, después se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con CH_2Cl_2 recién preparado (2 x 15 ml) y los filtrados combinados se lavaron con Na_2SO_3 al 5 %, H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto del título y el isómero 2-yodo (1,64 g; 100 %), en forma de un aceite cremoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,7 - 7,8 (m, 0,3H); 7,56 (d, 1,7 H, J = 8,3 Hz); 7,29 -7,16 (m, 0,6H); 6,9 (d, 1,4H, J = 8,3 Hz); 6,85 - 6,82 (m, 0,3H); 2,68 (t, 0,6, J = 8,01 Hz); 2,52 (t, 1,4H, J = 7,89 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,25 (m, 10H); 0,86 (m, 3H).

Etapa B: *4-(Benzoiloxi)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo*: A una suspensión de peróxido de benzoílo + H_2O al 15 % (1,47 g; 4,55 mmol) y K_2HPO_4 (1,19 g; 6,8 mmol) en DMF (11,36 ml) se le añadió N-BOC piperazina (Sengmany y col., Tetrahedron, 2007, 63, 3672; 1 g; 5,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A ésta se le añadió H_2O (20 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que se hizo homogénea. Esto se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O y la fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc recién preparado (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto del título (0,9 g; 65 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8 - 7,96 (m, 2H); 7,59 - 7,53 (m, 1 H); 7,45 - 7,38 (m, 2H); 4,01 (m, 2H); 3,41 - 3,2 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).

Etapa C: 4-(4-Octilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución del producto de la Etapa A (0,32 g; 1,01 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió iPrMgCl 2 M en THF (0,56 ml; 1,11 mmol) a -15 ºC en una atmósfera de N_2, seguido de una solución 1,27 M de $ZnCl_2$ anhidro en THF (0,41 ml; 0,52 mmol), después de agitar durante 1 h a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 30 min en un baño de hielo en una atmósfera de N_2 y se añadió la solución del producto de la Etapa B (0,16 g; 0,51 mmol) y $CuCl_2$ (2,5 % en mol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 10 min más. Se diluyó hasta 20 ml con Et_2O, se lavó con $NaHCO_3$ al 5 %, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título (0,06 g; 31 %), en forma de un jarabe cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,07 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,84 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 3,55 (t, 4H, J = 5 Hz); 3,06 (t, 4H, J = 5 Hz); 2,51 (t, 2H, J = 7,94 Hz); 1,55 - 1,38 (m, 11 H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,93 Hz).

Etapa D: 1-(4-n-Octilfenil)piperazina: Una solución del producto de la Etapa C (0,06 g; 0,16 mmol) en TFA al 60 % en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó hasta 5 ml con

EtOH y se evaporó a sequedad a presión reducida y se mantuvo al vacío durante 1 h, para dar una sal TFA del compuesto del título (0,07 g; 100 %). ^{1}H RMN ($EDCl_3$) 9,5 (s ancho, 2H); 7,29 (m, 4H); 3,8 - 3,16 (m, 8H); 2,6 (t, 2H, J = 8 Hz); 1,58 (m, 2H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Etapa E: 2-(4-(4-octilfenil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo: A una solución del producto de la Etapa D (0,04 g, 0,146 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (0,026 ml; 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió DIPEA (0,052 ml; 0,32 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó hasta 5 ml con Et_2O, se lavó con HCl 0,1 N, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc 7:3) para dar el compuesto del título (0,05 g; 88 %), en forma de un jarabe pesado incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,05 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,83 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 3,32 - 3,15 (m, 6H); 2,73 (m, 4H); 2,5 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,55 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (m, 3H).

Etapa F: Ácido 2-(4-(4-n-octilfenil)piperazin-1-il)acético: Una solución del producto de la Etapa E (0,05 g; 0,129 mmol) en TFA al 60 % en CH_2Cl_2 (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó a 7 ml con EtOH. La mezcla resultante se evaporó a sequedad a presión reducida mantenida al vacío durante 1 h. El residuo se trató disuelto en EtOH (2 ml) y se añadieron 3 gotas de NH_4OH concentrado. La mezcla resultante se concentró parcialmente a presión reducida y el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para dar el compuesto del título (0,02 g; 47 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (CD_3OD + $CDCl_3$) 7,07 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,86 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 4,63 (s, CD_3OH); 3,58 (s, 2H); 3,38 (m, 8H); 2,49 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 1,53 (m, 2H); 1,24 (m, 10H); 0,83 (m, 3H).

Ejemplo Comparativo 10

2-(4-Octilfenetil)propano-1,2,3-triol

Etapa A: 1-Etinil-4-octilbenceno: Una mezcla de Ejemplo 3, Etapa A (0,1 g; 0,46 mmol), dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (0,11 g, 0,57 mmol) y K_2CO_3 anhidro (0,14 g, 1,01 mmol) en MeOH seco (5 ml) se agitó durante 8 h en una atmósfera de N_2. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó hasta 15 ml con Et_2O, se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano) para dar el compuesto del título (0,05 g; 51 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 3,0 (s, 1 H); 2,58 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 1,58 (t, 3H, J = 6,96 Hz); 1,27 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,96 Hz).

Etapa B: 2,2-Dimetil-5-((4-octilfenil)etinil)-1,3-dioxan-5-ol: A una solución del producto de la Etapa A (0,05 g; 0,233 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota n-butil litio 2 M en ciclohexano (0,13 ml; 0,26 mmol) a - 15 ºC en una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 15 min a -15 ºC, se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (0,034 g; 0,26 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se diluyó hasta 15 ml con Et_2O, se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, 95:5 de hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,03 g; 63 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,33 (d, 2H, J = 8,09 Hz); 7,09 (d, 2H, J = 8,09 Hz); 4,11 (d, 2H, J = 11,76 Hz); 3,83 (d, 2H, J = 11,76 Hz); 3,99 (s, 1H); 2,57 (t, 2H, J = 7,88 Hz); 1,56 (t, 3H, J = 6,94 Hz); 1,49 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,96 Hz).

Etapa C: 2-(4-Octilfenetil)propano-1,2,3-triol: Una mezcla del producto de la Etapa B (0,03 g; 0,087 mmol) y Pd al 10 %/C (0,05 g) en 5 % TFA en EtOH (10 ml) se agitó durante 1 h en una atmósfera de H_2 (globo) a temperatura ambiente, después se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad a presión reducida y se secaron al vacío durante 1 h para dar el compuesto del título (0,027 g; 99 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,05 (s, 4H); 3,66 (m ancho, 7H); 2,61 (m, 2H); 2,51 (t, 2H, J = 7,92 Hz); 1,73 (m 2H); 1,55 (t, 3H, J = 6,93 Hz); 1,26 (m, 10H); 0,87 (t, 3H, J = 6,93 Hz).

Ejemplo Comparativo 11

Ácido 3-(3-(4-n-octilfenil)ureido)propanoico

Etapa A: 3-(3-(4-Octilfenil)ureido)propanoato de etilo: A 4-n-octilanilina (0,1 g; 0,49 mmol) se le añadió 3-isocianatopropionato de etilo (0,08 g; 0,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó hasta 1 ml con CH_2Cl_2, se calentó a reflujo durante 30 min y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con Et_2O (5 ml) y el sólido formado se retiró por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0,15 g; 87 %), en forma de cristales incoloros. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,22 - 7,07 (m, 4H); 6,34 (s ancho, 1 H); 5,34 (m, 1 H); 4,15 - 4,07 (m, 2H); 3,54 - 3,46 (m, 2H); 2,73 (m, 4H); 2,57 - 2,51 (m, 4H); 1,58 (m, 2H); 1,27 -1,19 (m, 13H); 0,86 (m, 3H).

Etapa B: Ácido 3-(3-(4-n-Octilfenil)ureido)propanoico: A una solución del producto de la Etapa A (0,05 g; 0,143 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió KOH 2 N (0,36 ml; 0,72 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó hasta 2 ml con H_2O y se filtró. El filtrado se acidificó a pH ~4 con ácido cítrico. El sólido formado se retiró por filtración, se lavó con H_2O (3 x 2 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,03 g; 65 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (CD_3OD + $CDCl_3$) 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,0 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 4,21 (s, CD_3OH); 3,4 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 2,73 (m, 4H); 2,5 - 2,44 (m, 4H); 1,5 (m, 2H); 1,2 (m, 10H); 0,81 (m, 3H).

Ejemplo Comparativo 12

Ácido 3-(3-metil-3-(4-octilfenil)ureido)propanoico

Etapa A: 4-n-Octilfenil(metil)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de 4-noctilanilina (0,09 g; 0,44 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,1 g; 0,46 mmol) y unas gotas de trietilamina se agitó a ~50 ºC durante 1 h en una atmósfera de N_2, se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo al vacío durante 30 min. El residuo se disolvió en DMF anhidra (2 ml) y a éste se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,02 g; 0,47 mmol) seguido de MeI (0,03 ml; 0,47 mmol), después de agitar durante 30 min en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó hasta 15 ml con Et_2O y se lavó con Na_2SO_3 al 5 %, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,14 g; 100 %), en forma de un sólido de color cremoso. ^{1}H RMN ($EDCl_3$) 7,14 - 6,99 (m, 4H); 3,22 (s, 3H); 2,55 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (m, 3H).

Etapa B: N-Metil-4-n-octilanilina: Una solución del producto de la Etapa A (0,14 g; 0,44 mmol) en TFA al 60 % en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó hasta 5 ml con EtOH y se añadieron unas gotas de HCl concentrado. Esto se evaporó a sequedad a presión reducida, se mantuvo al vacío durante 1 h y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y Et_2O (15 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, 9:1 de hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,055 g; 57 %), en forma de un sólido de color cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 6,55 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 3,55 (s ancho, 1 H); 2,81 (s, 3H); 2,49 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,28 (m, 10H); 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Etapa C: 3-(3-metil-3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituye por 4-n-octilanilina en el Ejemplo 11, Etapa A, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 99 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,15 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 4,77 (m, 1 H); 4,03 (c, 2H, J = 7,14 Hz); 3,54 (m, 2H); 3,37 (qr, 2H, J = 6,1 Hz); 3,18 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,44 (t, 2H, J = 6,1 Hz); 1,57 (m, 2H); 1,25 (m, 10H); 1,13 (t, 3H, J = 7,14 Hz); 0,83 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Etapa D: Ácido 3-(3-metil-3-(4-octilfenil)ureido)propanoico: Cuando el producto de la Etapa C está sustituido por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 84 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,19 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,09 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 4,83 (m, 1 H); 3,54 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,6 - 2,5 (m, 4H); 1,59 (m, 2H); 1,27 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo Comparativo 13

Ácido 3-(3-(4-Octilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)propanoico

Etapa A: 3-(3-(4-octilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)propanoato de etilo: A una solución del producto del Ejemplo 11, Etapa A (0,05 g; 0,143 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,014 g; 0,344 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, a ésta se le añadió 1,2-dibromoetano (0,172 ml; 0,2 mmol). Esto se agitó a ~50 ºC durante 1 h en una atmósfera de N_2, se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se diluyó hasta 15 ml con Et_2O, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, 9,5:0,5 de hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,02 g; 37 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,4 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,1 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 4,13 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 3,76 (m, 2H); 3,57 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 3,5 (m, 2H); 2,6 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 2,53 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,55 (m, 2H); 1,24 (m, 13H); 0,85 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Etapa B: Ácido 3-(3-(4-octilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)propanoico: Cuando el producto de la Etapa A está sustituido por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 33 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 3,78 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 3,6 - 3,4 (m, 4H); 3,22 (s, 3H); 2,66 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 2,53 (t, 2H, J = 7,7 Hz); 1,55 (m, 2H); 1,25 (m, 10H); 0,85 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Ejemplo Comparativo 14

Ácido 2-(3-(4-Octilbencil)ureido)acético

Etapa A: 2-(3-(4-octilbencil)ureido)acetato de etilo: Cuando el producto del Ejemplo 6, Etapa C se sustituyó por 4-n-octilanilina y 2-isocianatoacetato de etilo se sustituyó por 3-isocianatopropionato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa A, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 75 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,18 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,11 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,86 (m, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 4,32 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 4,16 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 3,97 (d, 2H, J = 5,3 Hz); 2,56 (t, 2H, J = 8 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,25 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Etapa B: Ácido 2-(3-(4-Octilbencil)ureido)acético: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del

título con un rendimiento del 87 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,07 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,63 (CD_3OH); 4,26 (s, 2H); 3,86 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 1,54 (m, 2H); 1,22 (m, 10H); 0,83 (t, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo Comparativo 15

Ácido 2-(3-(4-Octilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)acético

Etapa A: 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de terc-butilo: A una solución de imidazolidin-2-ona (0,2 g; 2,3 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,18 g; 4,6 mmol) a temperatura ambiente, en una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 1 h, se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,35 ml; 2,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h más y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se diluyó hasta 15 ml con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, EtOAc) para dar el compuesto del título (0,12 g; 26 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 4,61 (s ancho, 1 H); 3,83 (s, 2H); 3,58 - 3,41 (m, 4H); 1,44 (s, 9H).
Etapa B: 2-(3-(4-octilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de terc-butilo: A una solución del producto de la Etapa A (0,03 g; 0,15 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,006 g; 0,15 mmol) a temperatura ambiente, en una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 1 h, se añadió el producto del Ejemplo 4, Etapa B (0,042 g; 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h más y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se diluyó hasta 10 ml con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,01 g; 16 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,16 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,11 (d, 3H, J = 8,1 Hz); 4,34 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 2,56 (t, 3H, J = 7,9 Hz); 1,65 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).
Etapa C: Ácido 2-(3-(4-Octilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)acético: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 2-(4-(4-octilfenil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo en el Ejemplo 9, Etapa F, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 46 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,0 (m, 4H); 4,42 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,44 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 1,43 (m, 2H); 1,13 (m, 10H); 0,73 (t, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo Comparativo 16

Ácido 2-(1-(4-Octilbencil)hidrazina-carboxamido)acético

Etapa A: 2-(4-octilbencilideno)hidrazinacarboxilato de terc-butilo: A una mezcla de Ejemplo 3, Etapa A (0,1 g; 0,46 mmol) y carbazato de *terc*-butilo (0,06 g; 0,46 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se le añadió $MgSO_4$ anhidro y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0,13 g; 87 %) en forma de un sólido de color amarillento, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,8 (s ancho, 1H); 7,56 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 2,58 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,59 (m, 2H); 1,52 (s, 9H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).
Etapa B: 2-(4-Octilbencil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo: A una solución del producto de la Etapa A (0,13 g; 0,391 mmol) en THF anhidro (1 ml) y AcOH glacial (0,6 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (0,06 g; 0,95 mmol) a ~0 ºC (baño de hielo). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó hasta 15 ml con Et_2O. Esto se lavó con $NaHCO_3$ al 5 %, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,01 g; 16 %) en forma de un jarabe incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,23 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,12 (d, 3H, J = 8 Hz); 6,0 (s, 1 H); 4,1 (s ancho, 2H); 3,94 (s, 2H); 2,57 (t, 3H, J = 7,9 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).
Etapa C: 2-(2-etoxi-2-oxoetilcarbamoil)-2-(4-octilbencil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-n-octilbencilamina en el Ejemplo 14, Etapa A, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 84 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,14 (m, 4H); 5,95 (s, 1 H); 5,87 (t, 1 H, J = 5 Hz); 4,5 (s ancho, 1 H); 4,19 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 4,03 (d, 2H, J = 5 Hz); 2,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,56 (m, 2H); 1,44 (s, 9H); 1,27 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).
Etapa D: 2-(1-(4-octilbencil)hidrazinacarboxamido)acetato de etilo: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-n-octilfenil(metil)carbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 12, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 89 %, en forma de un sólido de color cremoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,15 (m, 4H); 6,84 (m ancho, 1 H); 4,66 (s, 2H); 4,2 (c, 2H, J = 7,14 Hz); 4,02 (d, 2H, J = 5,8 Hz); 3,42 (s a, 2H); 2,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,57 (m, 2H); 1,27 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz).
Etapa E: Ácido 2-(1-(4-Octilbencil)hidrazinacarboxamido)acético: Cuando el producto de la Etapa D está sustituido por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 78 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,15 (m, 4H); 6,91 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 4,66 (s, 2H); 4,02 (d, 2H, J = 5,7 Hz); 3,56 (s a, 3H); 2,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,58 (m, 2H); 1,26 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo Comparativo 17

Ácido 3-(5-Octilindolin-1-carboxamido)propanoico

Etapa A: 5-Yodoindolina: A una solución de 5-yodoindol (0,2 g; 0,82 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (0,2 g; 3,8 mmol) a ~10 ºC en una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó hasta 30 ml con Et_2O, se lavó con NaOH 1 N (5 ml), H_2O (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0,2 g; 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,35 (s, 1 H); 7,25 (d, 1 H, J = 8,15 Hz); 6,43 (d, 1 H, J = 8,15 Hz); 5,21 (s a, 1 H); 3,54 (t, 2H, J = 8,36 Hz); 2,99 (t, 2H, J = 8,36 Hz).

Etapa B: 3-(5-yodoindolin-1-carboxamido)propanoato de etilo: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 4-n-octilanilina en el Ejemplo 11, Etapa A, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 99 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,67 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 7,4 (m, 2H); 5,34 (m, 1 H); 4,14 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 3,86 (t, 2H, J = 8,8 Hz); 3,56 (c, 2H, J = 5,9 Hz); 3,13 (t, 2H, J = 8,6 Hz); 2,58 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Etapa C: 3-(5-(oct-1-inil)indolin-1-carboxamido)propanoato de etilo: Una mezcla del producto de la Etapa B (0,16 g; 0,41 mmol), 1-octina (0,073 ml; 0,49 mmol), $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ (0,02 g; 0,028 mmol) y CuI (0,005 g; 0,026 mmol) se desgasificó a presión reducida y se saturó con N_2 seco. Después de la adición de DIPEA (0,5 ml), la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se diluyó hasta 15 ml con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 5 %, $NaHCO_3$ al 5 %, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por FCC (SiO_2; CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,1 g; 65 %) en forma de un sólido de color parduzco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,16 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 7,1 (s, 1 H); 5,34 (t, 1 H, J = 5,8 Hz); 4,11 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 3,82 (t, 2H, J = 8,8 Hz); 3,52 (m, 2H); 3,06 (t, 2H, J = 8,8 Hz); 2,56 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 2,33 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,53 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,26 (m, 6H); 1,23 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Etapa D: 3-(5-octilindolin-1-carboxamido)propanoato de etilo: Una mezcla del producto de la Etapa C (0,1 g; 0,27 mmol) y Pd al 10 %/C (0,1 g) en EtOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de H_2 (globo). El catalizador se retiró por filtración a través del lecho de Celite, se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar un compuesto del título (0,09 g; 90 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,71 (d, 1 H, J = 8,8 Hz); 6,94 (d, 1 H, J = 8,8 Hz); 6,93 (s, 1 H); 5,29 (m, 1 H); 4,14 (c, 2H, J = 7 Hz); 3,82 (t, 2H, J = 8,8 Hz); 3,57 (c, 2H, J = 5,9 Hz); 3,11 (t, 2H, J = 8,6 Hz); 2,59 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 2,51 (t, 2H, J = 7,7 Hz); 1,57 (m, 2H); 1,26 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz).

Etapa E: Ácido 3-(5-octilindolin-1-carboxamido)propanoico: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 84 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,94 (m, 2H); 5,24 (t, 1 H, J = 5,9 Hz); 3,86 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 3,58 (c, 2H, J = 5,9 Hz); 3,11 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 2,67 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 2,5 (t, 2H, J = 8 Hz); 1,54 (m, 2H); 1,25 (m, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo Comparativo 18

Dihidrogenofosfato de 4-(4-(N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)sulfamoil)fenil)butilo:

Etapa A: 4-Bromo-N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)bencenosulfonamida: A una solución agitada de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo (0,6 g, 2,34 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) y Et_3N (0,65 ml, exceso) a 0 ºC se le añadió (-) cis-mirtanilamina (0,36 g, 2,34 mmol) y la agitación continuó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y se lavó con H_2O (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se destiló para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 100 %), en forma de una pasta de color pálido, que se solidificó después de un periodo de reposo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,70 (d, 2H, J = 6,78 Hz); 6,64 (d, 2H, J = 6,90 Hz); 2,91 (t, 2H, J = 7,59 Hz); 2,32 - 2,29 (m, 1 H); 2,11 - 2,06 (m, 1 H); 1,91 - 1,81 (m, 6H); 1,39 - 1,31 (m, 1 H); 1,11 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

Etapa B: N-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibut-1-inil)bencenosulfonamida: Una solución del producto de la Etapa A (0,37 g, 0,5 mmol) y but-3-in-1-ol (0,12 ml, exceso) en una mezcla de DMF (5 ml) y DIPEA (0,5 ml) se desgasificó con N_2 y se añadió $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ (0,07 g) seguido de cantidad catalítica de CuI y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con H_2O seguido de la extracción con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el producto (0,11 g, 60 %), en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,66 (d, 2H, J = 8,43 Hz); 7,51 (d, 2H, J = 8,43 Hz); 3,81 (a, 2H); 3,01 - 2,86 (m, 2H); 2,71 - 2,67 (m, 4H); 2,50 - 2,10 (m, 2H); 1,94 - 1,82 (m, 5H); 1,52 - 1,48 (m, 1 H); 1,18 (s, 3H); 1,02 (s, 3H).

Etapa C: N-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibutil)bencenosulfonamida: Una mezcla del producto de la Etapa B (0,11 g, 0,3 mmol) y Pd al 10 %/C (0,06 g) en EtOH (10 ml) se agitó durante 16 h en una atmósfera de H_2. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,11 g, 100 %), en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,74 (d, 2H, J = 7,89 Hz);

7,29 (d, 2H, J = 8,01 Hz); 4,9 (s a, 1 H, NH); 3,71 - 3,65 (m, 2H); 2,92 - 2,87 (m, 2H); 2,70 (t, 2H, J = 7,74 Hz); 2,45 - 2,30 (m, 1 H); 2,25 - 2,10 (m, 1 H); 1,86 - 1,58 (m, 9H); 1,3 - 1,1 (m, 2H); 1,08 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

Etapa D: Dihidrogenofosfato de 4-(4-(N-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)sulfamoil)fenil)butilo: A una solución agitada de $POCl_3$ (0,006 ml, 0,66 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 ml) se añadió gota a gota una solución de *terc*-butanol (0,062 ml, 0,65 mmol) y Et_3N (0,09 ml, 0,65 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 0,5 h y a ésta se le añadió gota a gota una solución del producto de la Etapa C (0,08 g, 0,22 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) y Et_3N (0,03 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató gota a gota con una solución de NaOH al 10 % hasta que la mezcla se hizo homogénea. Ésta se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 M. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,065 g, 65 %) en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,67 (d, 2H, J = 7,13 Hz); 7,23 (d, 2H); 3,94 (s a, 1 H, NH); 3,86 (d, 2H, J = 7,67 Hz); 2,58 (a, 2H); 2,28 (a, 1H); 2,13 (a, 1 H); 1,84 - 1,82 (a, 5H); 1,35 (a, 4H); 1,22 - 1,24 (a, 2H); 0,96 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 19

Dihidrogenofosfato de 4-(4-(3-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)propil)fenil)butilo

Etapa A: 2,2,2-Trifluoro-1-(1H-indol-3-il)etenona: A una solución agitada de indol (0,5 g, 4,3 mmol) en Et_2O anhidro (10 ml) se le añadió piridina anhidra (0,5 ml) a 0 ºC, seguido de la adición gota a gota de $(CF_3CO)_2O$ (0,87 ml, 5,16 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó hasta 20 ml con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en CH_3OH para dar el compuesto del título (0,56 g; 61 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,04 (s ancho, 1 H); 8,40 (t, 1 H, J = 4,11 Hz); 8,06 (s, 1 H); 7,48 -7,45 (m, 1 H); 7,40 -7,35 (m, 2H).

Etapa B: 2,2,2-Trifluoro-1-(1-(prop-2-inil)-1H-indol-3-il)etanona: Una mezcla del producto de la Etapa A (0,55 g, 2,58 mmol), K_2CO_3 (0,43 g, 3,11 mmol) y bromuro de propargilo (2 ml) en DMF anhidra (8 ml) se agitó durante 4 h. La mezcla se inactivó con una solución NH_4Cl y se diluyó a 50 ml con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (0,57 g, 88 %), en forma de un material cristalino de color amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,41 - 8,38 (a, 1 H); 7,99 (s, 1 H); 7,48 - 7,31 (m, 3H); 4,96 (d, 2H, J = 2,55 Hz); 2,58 (t, 1 H, J = 2,55 Hz).

Etapa C: 2,2,2-Trifluoro-1-(1-(3-(4-yodofenil)prop-2-inil)-1H-indol-3-il) etanona: Una mezcla del producto de la Etapa B (0,25 g, 1 mmol), 1,4 di-yodobenceno (0,4 g, 1,2 mmol) $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ (0,06 g) y una cantidad catalítica de CuI en una mezcla de DMF:DIPEA (10 ml: 0,5 ml) a temperatura ambiente se desgasificó a presión reducida y se saturó con N_2. Esto se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ y se diluyó hasta 50 ml con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,28 g, 51 %), en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,43 - 8,40 (a, 1 H); 8,12 (a, 1 H); 7,66 (t, 2H, J = 8,36 Hz); 7,55 - 7,51 (m, 1 H); 7,44 - 7,38 (m, 2H); 7,14 (d, 2H, J = 8,30 Hz); 5,16 (s, 2H).

Etapa D: 2,2,2-Trifluoro-1-(1-(3-(4-(4-hidroxibut-1-inil)fenil)prop-2-inil)-1H-indol-3-il) etanona: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-bromo-N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1] heptan-2-il)benceno sulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 84 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,43 - 8,40 (m, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,56 - 7,53 (m, 1 H); 7,44-7,37 (m, 2H); 7,37 (s, 4H); 5,19 (s, 2H); 3,8 (t, 2H, J = 6,24 Hz); 2,69 (t, 2H, J = 6,24 Hz); 1,76 (s a, 1 H).

Etapa E: 2,2,2-Trifluoro-1-(1-(3-(4-(4-hidroxibutil)fenil)propil)-1H-indol-3-il)etanona: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibut-1-inil)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa C, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 92 %, en forma de una pasta de color pálido. H RMN ($CDCl_3$) 8,40 (s ancho, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 7,37 - 7,32 (m, 3H); 7,11 (d, 2H, J = 8,07 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8,07 Hz); 4,19 (t, 2H, J = 7,17 Hz); 3,72 - 3,63 (m, 4H); 2,66 - 2,59 (m, 4H); 1,68 - 1,60 (m, 4H).

Etapa F: Dihidrogenofosfato de 4-(4-(3-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)propil)fenil)butilo: Cuando el producto de la Etapa E se sustituyó por N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxi butil)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa D, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 73 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,35 (s ancho, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 7,36 - 7,30 (m, 3H); 7,10 - 6,93 (m, 4H); 3,98 (m, 2H); 2,55 - 2,50 (m, 6H); 2,23 - 2,15 (m, 2H); 1,59 (a, 4H).

Ejemplo Comparativo 20

Dihidrogenofosfato de 4-(4-(2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)fenil)butilo

Etapa A: 2-(2-(4-Yodofenoxi)etil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptano: A una suspensión agitada de 4-yodofenol (0,5 g; 2,27 mmol) y NaH al 60 % (0,16 g, 2,3 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió 2-(2-bromoetil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptano (0,5 g, 2,2 mmol) y la mixture se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de más cantidad de 2-(2-bromoetil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptano (0,2 g), la mezcla se agitó durante 2 h más, se inactivó con una solución de NH_4Cl y se diluyó hasta 20 ml con EtOAc. La capa orgánica se

separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,61 g, 73 %), en forma de una pasta incolora. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,51 (d, 2H, J = 8,91 Hz); 6,64 (d, 2H, J = 8,88 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 3,21 Hz); 2,34 - 1,84 (m, 10H); 1,17 (s, 3H); 1,01 (s, 3H).

Etapa B: 4-(4-(2-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)fenil)but-3-in-1-ol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 4-bromo-N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1] heptan-2-il)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa B, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 78 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,29 (d, 2H, J = 8,76 Hz); 6,78 (d, 2H, J = 8,82 Hz); 3,80 - 3,76 (m, 2H); 3,92 (t, 2H, J = 1,89 Hz); 2,65 (t, 2H, J = 6,21 Hz); 1,92 - 1,81 (m, 10H); 1,18 (s, 3H); 1,01 (s, 3H).

Etapa C: 4-(4-(2-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)fenil) butan-1-ol: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibut-1-inil)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 99 %, en forma de una pasta incolora. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,05 (d, 2H, J = 8,54 Hz); 6,78 (d, 2H, J = 8,58 Hz); 3,91 (t, 2H, J = 6,81 Hz); 3,64 (t, 2H, J = 6,02 Hz); 2,57 - 2,53 (m, 2H); 1,90 - 1,57 (m, 14 H); 1,18 (s, 3H); 1,01 (s, 3H).

Etapa D: Di-hidrogenofosfato de 4-(4-(2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)fenil)butilo: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibutil)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa D, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 60 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,05 (d, 2H, J = 8,31 Hz); 6,74 (d, 2H, J = 8,16 Hz); 3,93 - 3,84 (m, 4H); 2,53 - 2,15 (m, 16H); 1,15 (s, 3H); 0,99 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 21

2-(4-(2-(6-Metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)fenoxi)etanol

Etapa A: Acetato de 4-((6-metoxibenzofuran-2-il)etinil)fenilo: Cuando acetato de 4-yodofenilo y 2-etinil-6-metoxibenzofurano se sustituyeron por 4-bromo-N-(6,6-dimetilbiciclo [3.1.1] heptan-2-il)bencenosulfonamida y but-3-in-1-ol respectivamente en el Ejemplo 18, Etapa B, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 56 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,56 (d, 2H, J = 8,67 Hz); 7,41 (d, 1 H, J = 8,58 Hz); 7,10 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 1,92 Hz); 6,9 (s, 1 H); 6,88 (d a, 1 H, J = 8,61 Hz); 3,85 (s, 3H); 2,3 (s, 3H).

Etapa B: 4-(2-(6-Metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)fenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por N-(6,6-dimetil biciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibut-1-inil)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa C, el proceso similar (mayor presión de H_2) proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 96 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,25 - 7,19 (m, 2H); 7,02 - 6,97 (m, 3H); 6,38 - 6,35 (m, 2H); 4,81 - 4,72 (m, 1 H); 3,75 (s, 3H); 3,24 - 3,16 (m, 1 H); 2,83 - 2,73 (m, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,13 - 2,07 (m, 1 H); 2,06 - 1,92 (m, 1 H).

Etapa C: 2-(4-(2-(6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil) fenoxi) acetato de etilo: A una solución agitada del producto de la Etapa A (0,05 g, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (0,05 g, 0,36 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (0,025 ml, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl, se extrajo en EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,07 g; 100 %), en forma de un aceite de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,10 (d, 2H, J = 8,39 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,46 Hz); 6,80 (t, 2H, J = 8,36 Hz); 6,35 - 6,33 (m, 2H); 4,75 - 4,71 (m, 1 H); 4,56 (s, 2H); 4,22 (c, 2H, J = 14,36, 7,17 Hz); 3,72 (s, 3H, OMe); 3,2 - 3,13 (m, 1 H); 2,79 - 2,69 (m, 3H); 2,0 - 1,87 (m, 2H); 1,26 (t, 3H, J = 7,12 Hz).

Etapa D: 2-(4-(2-(6-Metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)fenoxi) etanol: A la suspensión agitada de $LiAlH_4$ (0,01 g, 0,026 mmol) en Et_2O anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota la solución del producto de la Etapa C (0,04 g, 0,11 mmol) en Et_2O anhidro (2 ml) y la agitación continuó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de EtOAc:H_2O:MeOH (7 ml: 3 ml: 1 ml), se diluyó hasta 20 ml con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,032 g, 94 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,13 (d, 2H, J = 8,54 Hz); 6,99 (d, 1 H, J = 8,56 Hz); 6,84 (d, 2H, J = 8,58 Hz); 6,38 - 6,34 (m, 2H); 4,79 - 4,74 (m, 1 H); 4,65 (t, 2H, J = 4,14 Hz); 3,96 - 3,90 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,22 - 3,14 (m, 1 H); 2,82 - 2,68 (m, 2H); 2,11 - 1,91 (m, 3H).

Ejemplo Comparativo 22

2-((4-(5-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)bencil)(metil)amino)etanol

Etapa A: 4-(5-(Hidroximetil)tiofen-2-il)benzaldehído: El ácido tiofeno-5-al-2-borónico (0,47 g, 2,97 mmol) se redujo con $NaBH_4$ (0,15 g, 3,95 mmol) en MeOH (3 ml) y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en 1,4-dioxano (12 ml) y se añadió 4-bromobenzaldehído (0,65 g, 3,5 mmol). A esto se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 g) con agitación a 80 ºC seguido de la adición de una solución de $NaHCO_3$ (0,6 g) en H_2O (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h y los disolventes se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó hasta 100 ml con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,61 g, 80 %), en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,98 (s, 1 H, CHO); 7,87 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,72 (d, 2H, J = 8,31 Hz); 7,31 (d, 1 H, J = 3,74 Hz); 7,0 (d, 2H, J = 3,7 Hz); 4,84 (s, 2H).

Etapa B: 4-(5-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il) benzaldehído: A una solución agitada del producto de la Etapa A (0,436 g, 2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) y Et_3N (0,3 ml) se le añadió cloruro de mesilo (0,4 ml) a 0 ºC y la agitación continuó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se diluyó hasta 50 ml con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto (0,63 g) en forma de una pasta de color pálido, que se recogió en tolueno anhidro y se le añadió 4-fluoro-*N*-isopropilanilina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a reflujo y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,14 g, 20 %), en forma de una pasta cremosa de color claro. ^{1}H RMN ($EDCl_3$) 9,98 (s, 1 H); 7,82 (d, 2H, J = 8,31 Hz); 7,66 (d, 2H, J = 8,31 Hz); 7,28 (d, 1 H, J = 3,69 Hz); 6,93 - 6,86 (m, 3H); 6,81 - 6,76 (m, 2H); 4,79 (s, 2H); 4,08 - 3,99 (m, 1 H); 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Etapa C: 2-((4-(5-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil) tiofen-2-il)bencil) (metil)amino) acetato de metilo: A una solución agitada del producto de la Etapa B (0,09 g, 0,26 mmol) y clorhidrato de sarcosina (0,07 g, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadieron DIPEA (0,1 ml) y 10 gotas de AcOH seguido de $NaBH(OAc)_3$ (0,11 g, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se diluyó hasta 20 ml con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$, H_2O y se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,113 g, 100 %) en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,47 (d, 2H, J = 8,19 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 8,18 Hz); 7,10 (d, 1 H, J = 3,62 Hz); 6,88 - 6,85 (m, 3H); 6,85 - 6,77 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,07 - 3,98 (m, 1 H); 3,69 (s, 3H); 3,24 (s, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Etapa D: 2-((4-(5-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)bencil) (metil) amino)etanol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 2-(4-(2-(6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)fenoxi)acetato de etilo en el Ejemplo 21, Etapa D, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 28 %, en forma de una pasta de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,47 (d, 2H, J = 8,05 Hz); 7,24 (d, 2H, J = 8,04 Hz); 7,10 (d, 1 H, J = 3,60 Hz); 6,91 - 6,85 (m, 3H); 6,81 - 6,76 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,07 - 3,98 (m, 1 H); 3,61 (t, 2H, J = 5,31 Hz); 3,53 (s, 3H); 2,58 (t, 2H, J = 5,31 Hz); 2,21 (s, 3H); 1,21 (d, 6H, J = 6,56 Hz).

Ejemplo Comparativo 23

2-(4-(5-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)bencilamino)propano-1,3-diol

Etapa A: N-(4-(5-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)bencil) -2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina: Cuando 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina se sustituyó por clorhidrato de sarcosina en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 90 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,0 (d, 1 H, J = 3,61 Hz); 6,9 - 6,85 (m, 3H); 6,82 - 6,76 (m, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,07 - 4,0 (m, 1 H); 3,96 (dd, 2H, J = 11,7, 3,5 Hz); 3,81 (s, 2H); 3,72 (dd, 2H, J = 11,8, 5,34 Hz); 2,68 - 2,63 (m, 1 H); 1,41 (s, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Etapa B: 2-(4-(5-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)bencilamino) propano-1,3-diol: Una solución del producto de la Etapa A (0,025 g, 0,05 mmol) en una mezcla de disolventes (CH_3OH, CH_2Cl_2, HCl al 30 %: 1 ml, 3 ml, 15 gotas) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se co-evaporaron con iPrOH para dar el compuesto del título (0,012 g, 48 %) en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,45 (d, 2H, J = 8,12 Hz); 7,23 - 7,33 (m, 4H); 7,16 - 7,09 (m, 3H); 6,88 (d, 2H, J = 3,68 Hz); 4,95 (s a, 1 H); 4,21 (s, 2H); 4,07 - 4,02 (m, 1 H); 3,92 - 3,68 (m, 6H); 3,29 - 3,26 (m, 1 H); 1,03 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo Comparativo 24

Clorhidrato de 2-(4-(3-((4-fluorofenil)(isopropil)amino)propil)bencilamino)propano-1,3-diol

Etapa A: N-(3-(4-(Dietoximetil)fenil)prop-2-inil)-4-fluorobencenamina: Cuando 4-bromo-benceno-dietilacetal y 4-fluoro-N-propirgilanilina se sustituyó por 4-bromo-N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1] heptan-2-il)bencenosulfonamida y but-3-in-1-ol, respectivamente, en el Ejemplo 18, Etapa B, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 36 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,38 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,84 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,92 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 6,68 - 6,64 (m, 2H); 5,46 (s, 1 H); 4,10 (s, 3H); 3,62 - 3,44 (m, 4H); 1,21 (t, 6H, J = 7,04 Hz).

Etapa B: N-(3-(4-(Dietoximetil)fenil)propil)-4-fluorobencenamina: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-4-(4-hidroxibut-1-inil)bencenosulfonamida en el Ejemplo 18, Etapa C, el proceso similar proporcionó el producto en bruto del título (0,195 g; 96 %) en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,35 (d, 2H, J = 8,01 Hz); 7,14 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,85 (t, 2H, J = 7,54 Hz); 6,51 - 6,45 (m, 2H); 5,46 (s, 1 H); 3,73 - 3,48 (m, 4H); 3,07 (t, 2H, J = 6,97 Hz); 2,71 (t, 2H, 7,45 Hz); 1,96 - 1,85 (m, 2H); 1,22 (t, 6H, J = 7,07 Hz).

Etapa C: 4-(3-((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)propil)benzaldehído: Una mezcla de 4-(3-(4-fluorofenilamino)propil)benzaldehído (0,09 g, 0,35 mmol) [preparada a partir del producto de la Etapa B agitando en $CHCl_3$ acidificado] y 2-bromopropano (0,2 ml) y K_2CO_3 (0,1 g; 0,73 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo en DMF anhidra (5 ml) durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó hasta 50 ml con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica, se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (0,078 g, 83 %) en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10 (s, 1 H); 7,78 (d, 2H, J = 8,13 Hz); 7,32 (d,

2H, J = 8,07 Hz); 6,93 - 6,86 (m, 2H); 6,82 - 6,66 (m, 2H); 3,07 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,71 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,71 (t, 2H, 7,62 Hz); 2,27 -2,21 (m, 1 H); 1,86 - 1,83 (m, 1 H); 1,08 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Etapa D: N-(4-(3-((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)propil)bencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina: Cuando el producto de la Etapa C y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina se sustituyeron por 4-(5-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)- tiofen-2-il) benzaldehído y clorhidrato de sarcosina en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 48 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,24 (d, 2H, J = 7,92 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 7,92 Hz), 6,87(t, 2H, J = 8,9 Hz), 6,69 - 6,62(m, 2H), 3,95(dd, 2H, J = 11,7, 3,6 Hz), 3,83 - 3,69(m, 4H), 3,06(t, 2H, J = 7,54 Hz), 2,66 - 2,58(m, 3H), 1,83 - 1,76(m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,4(s, 3H), 1,08(d, 2H, J = 6,59 Hz).

Etapa E: Sal clorhidrato de 2-(4-(3-((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)propil)bencilamino) propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por N-(4-(5-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)bencil) -2,2-dimetil -1,3-dioxan-5-amina en el Ejemplo 23, Etapa B, el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 67 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,39 - 7,19 (m, 6H); 7,11 (d, 2H, J = 7,99 Hz); 4,21 (s, 2H); 3,94 - 3,67 (m, 5H); 3,4 - 3,7 (m, 2H); 3,3 - 3,26 (m, 1 H); 2,56 (a, 2H); 1,68 (a, 1 H); 1,22 (a, 1 H); 1,04 (d, 6H, J = 6,2 Hz).

Ejemplo Comparativo 25

Ácido 1-((4'-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)metil)azetidina-3-carboxílico

Etapa A: 4-Bromo-N-(3-metoxifenil)bencenosulfonamida: A una solución agitada de 3-metoxianilina (0,48 g, 3,92 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se le añadió cloruro de 4-bromobenceno-sulfonilo (0,5 g, 1,96 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,51 g, 37 %) en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,65 (d, 2H, J = 8,57 Hz); 7,52 (d, 2H, J = 8,57 Hz); 7,10 (t, 1 H, J = 8,09 Hz); 6,69 - 6,61 (m, 2H); 4,37 (s, 2H); 3,71 (s, 3H, OMe).

Etapa B: 4-Bromo-N-(3-metoxifenil)-N-metilbencenosulfonamida: A una mezcla agitada del producto de la Etapa A (0,5 g 1,46 mmol) y K_2CO_3 (0,5 g) en DMF anhidra (7 ml) se le añadió CH_3I (1 ml) y la agitación continuó durante 0,5 h a 50 ºC. La mezcla se diluyó hasta 50 ml con H_2O y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se pasó a través de un lecho de gel de sílice y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,5 g, 96 %) en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,58 (d, 2H, J = 8,64 Hz); 7,40 (d, 2H, J = 8,67 Hz); 7,18 (t, 1 H, J = 8,15 Hz); 6,80 (dd, 1 H, J = 8,34, 2,5 Hz); 6,69 (t, 1 H, J = 2,20 Hz); 6,58 (d a, 1 H); 3,75 (s, 3H, OMe); 3,14 (s, 3H, N-Me).

Etapa C: 4'-Formil-N-(3-metoxifenil)-N-metilbifenil-4-sulfonamida: Cuando el producto de la Etapa B y ácido 4-carbaldehído-borónico se sustituyeron por 4-bromobenzaldehído y ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 73 %, en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,07 (s, 1H); 7,98 (d, 2H, J = 6,56 Hz); 7,75 (d, 2H, J = 8,24 Hz); 7,7 (d, 2H, J = 8,82 Hz); 7,66 (d, 2H, J = 8,75 Hz); 7,19 (t, 1 H, J = 8,13 Hz); 6,81 (dd, 1 H, J = 8,30, 2,45 Hz); 6,74 (t, 1 H, J = 2,17 Hz); 6,65 (dd, 1 H, J = 7,96, 1,24 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,20 (s, 3H).

Etapa D: 1-((4'-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)metil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa C y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 69 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,64 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,58 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,54 (d, 2H, J = 8,15 Hz); 7,36 (d, 2H, J = 8,12 Hz); 7,17 (t, 1 H, J = 8,14 Hz); 6,80 (dd, 1 H, J = 8,07, 2,21 Hz); 6,72 (t, 1 H, J = 2,10 Hz); 6,64 (dd, 1 H, J = 7,80, 1,67 Hz); 3,74 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,64 - 3,58 (m, 2H); 3,42 - 3,36 (m, 4H); 3,18 (s, 3H).

Etapa E: Ácido 1-((4'-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il) metil)azetidina-3-carboxílico: A una solución agitada del producto de la Etapa D (0,06 g, 0,13 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LiOH (0,006 g, 0,25 mmol) en H_2O (1 ml) a 80 ºC. La mezcla se agitó durante 0,5 h y los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por FCC (SiO_2) para dar el compuesto del título (0,0026 g, 43 %) en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$:CD_3OD) 7,58 (s, 4H); 7,58 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,56 (d, 2H, J = 7,23 Hz); 7,49 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,13 (t, 1 H, J = 8,14 Hz); 6,76 (dd, 1 H, J = 8,33, 2,05 Hz); 6,68 (t, 1 H, J = 2,15 Hz); 6,58 (dd, 1 H, J = 7,94, 1,32 Hz); 4,25 (s, 2H); 4,21 - 4,02 (m, 4H); 3,70 (s, 3H); 3,38 - 3,32 (m, 3H); 3,13 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 26

Ácido 2-(((4'-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)bifenil-4-il)metil)(metil) amino)acético

Etapa A: 4-Fluoro-N-isopropilanilina: Una mezcla de 4-fluro-anilina (1,12 g; 10 mmol), 2-bromopropano (1,13 ml) y K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se agitó durante 5 h a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó hasta 100 ml con H_2O y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,65 g; 43 %), en forma de un aceite de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 6,89 - 6,82 (m, 2H); 6,53 - 6,47 (m, 2H); 3,58 - 3,49 (m, 1 H); 1,18 (d, 6H, J = 6,25 Hz).

Etapa B: N-(4-Bromobencil)-4-fluoro-N-isopropilbencenamina: Cuando el producto de la Etapa A y 4-bromobenzaldehído se sustituyeron por sal clorhidrato de sarcosina y 4-(5-(((4-fluorofenil)) isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 93 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,39 (d, 2H, J = 8,18 Hz); 7,14 (d, 2H, J = 8,08 Hz); 6,91 - 6,81 (m, 2H); 6,62 - 6,57 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,11 - 4,04 (m, 1 H); 1,18 (d, 2H, J = 5,34 Hz).

Etapa C: 4'-(((4-Fluorofenil) (isopropil)amino)metil)bifenil-4-carbaldehído: Cuando el producto de la Etapa B y ácido 4-carbaldehído-borónico se sustituyeron por 4-bromobenzaldehído y ácido 5-(hidroximetil) tiofen-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 65 %, en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,03 (s, 1 H); 7,92 (d, 2H, J = 7,97 Hz); 7,56 (d, 2H, J = 7,95 Hz); 7,38 (d, 2H, J = 8,29 Hz); 6,86 (t, 2H, J = 8,46 Hz); 6,67 - 6,62 (m, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,17 - 4,12 (m, 1 H); 1,2 (d, 6H, J =6,96 Hz).

Etapa D: 2-(((4'-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)bifenil-4-il)metil)(metil)amino) acetato de metilo: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-(5-(((4-fluorofenil))isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 96 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,54 - 7,49 (m, 4H); 7,38 - 7,31 (m, 4H); 6,86 (t, 2H, J = 8,45 Hz); 6,83 - 6,64 (m, 2H); 4,37 (s, 2H); 4,19 - 4,09 (m, 1 H); 3,70 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 3,28 (s, 2H); 2,4 (s, 3H); 1,17 (d, 6H, J = 7,71 Hz).

Etapa E: Ácido 2-(((4'-(((4-Fluorofenil)(isopropil)amino)metil)bifenil-4-il)metil)(metil)amino)acético: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 87 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,40 - 7,18 (m, 8H); 6,76 (t, 2H, J = 8,82 Hz); 6,61 - 6,56 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 4,07 - 4,01 (m, 1 H); 2,59 (s, 3H); 1,11 (d, 6H, J = 6,48 Hz).

Ejemplo Comparativo 27

Ácido 1-((4'-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)bifenil-4-il)metil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 1-((4'-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)bifenil-4-il)metil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando 4'-(((4-Fluorofenil)(isopropil) amino)metil)bifenil-4-carbaldehído y clorhidrato de azatadina 3-metilcaboxilato se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil))isopropil)amino)-metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 65 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($EDCl_3$) 7,53 (d, 2H, J = 8,12 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 6,85 (t, 2H, J = 9,09 Hz); 6,67 - 6,62 (m, 2H); 4,37 (s, 2H); 4,16 - 4,11 (m, 1 H); 3,86 (s a, 4H); 3,69 (s, 3H); 3,58 - 3,51 (m, 1 H); 1,19 (d, 6H, J = 6,63 Hz).

Etapa B: Ácido 1-((4'-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)bifenil-4-il)metil) azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 60 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($EDCl_3$ + CD_3OD) 7,66 (d, 2H, J = 8,13 Hz); 7,62 - 7,57 (m, 4H); 7,41 (d, 2H, J = 8,07 Hz); 6,95 - 6,85 (m, 2H); 6,85 - 6,75 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,39 - 4,2 (m, 2H); 3,5 - 3,45 (m, 1 H); 1,26 (d, 6H, J = 6,54 Hz).

Ejemplo Comparativo 28

Ácido 1-(4-(4-Oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-en-2-il)bencil)azetidina-3-carboxílico

Etapa A: 3-Bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-en-1-ona: Se disolvió 1-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-in-1-ona (0,5 g, 2,58 mmol) en AcOH (5 ml) y a ésta se le añadió HBr al 48 % (5 gotas). La mezcla se agitó durante 2 h a 50 ºC. Esto se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó hasta 50 ml con EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y H_2O. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad se secó s al vacío para dar el compuesto del título (0,53 g, 65 %), en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,30 (s, 1 H); 7,03 (s, 2H); 3,91 (s, 9H); 2,79 (s, 3H).

Etapa B: 4-(4-Oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-en-2-il)benzaldehído: Cuando el producto de la Etapa A y ácido 4-carbaldehído-borónico se sustituyeron por ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico y 4-bromobenzaldehído, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 81 %, en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,05 (s, 1 H); 7,92 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,68 (d, 2H, J = 8,28 Hz); 7,23 (s, 2H); 7,10 (s, 1 H); 3,91 (s, 9H); 2,55 (s, 3H).

Etapa C: 1-(4-(4-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-en-2-il)bencil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa B y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil)) isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 66 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,49 (d, 2H, J = 8,28 Hz); 7,30 (d, 2H, J = 8,29 Hz); 7,22 (s, 2H), 7,06 (s, 1 H); 3,90 (s, 9H); 3,68 (s, 3H); 3,64 (s, 2H); 3,56 - 3,52 (m, 2H); 3,37 - 3,32 (m, 3H).

Etapa D: Ácido 1-(4-(4-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-en-2-il)bencil) azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 53 %, en

forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,31 (d, 2H, J = 8,18 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 8,28 Hz); 6,71 (s, 2H); 6,62 (s, 1 H); 4,24 (s, 2H); 4,17 - 4,04 (m, 4H); 3,55 - 3,38 (s, 1H); 2,15 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 29

Ácido 1-((4'-(3-(3-(Trifluorometil)fenil)but-2-enoil)bifenil-4-il)metil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 1-(4-Bromofenil)but-2-in-1-ona: A una solución enfriada con hielo de 4-bromobenzaldehído (1,3 g, 7 mmol) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de propinil magnesio en THF (15 ml, 7,5 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 10 min, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó hasta 50 ml con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (25 ml). A éste se le añadió MnO_2 (2 g) y la suspensión resultante se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla se filtró a través de un lecho Celite y el filtrado se evaporó a sequedad y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,29 g, 83 %) en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,97 (d, 2H, J = 9 Hz); 7,61 (d, 2H, J = 9 Hz); 2,14 (s, 3H).
Etapa B: 4'-But-2-inoilbifenil-4-carbaldehído: Cuando el producto de la Etapa A y ácido 4-carbaldehído-borónico se sustituyeron por 4-bromobenzaldehído y ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 58 %, en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,07 (s, 1 H); 8,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,78 (d, 2H, J = 8,24 Hz); 7,72 (d, 2H, J = 8,54 Hz); 2,18 (s, 3H).
Etapa C: 4'-(3-Bromobut-2-enoil)bifenil-4-carbaldehído: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 1-(3,4,5-trimetoxifenil)but-2-in-1-ona en el Ejemplo 28, Etapa A, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 56 %, en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,07 (s, 1 H); 8,03 - 7,96 (m, 4H); 7,79 - 7,71 (m, 4H); 7,41 (s, 1 H); 2,84 (s, 3H).
Etapa D: 4'-(3-(3-(Trifluorometil)fenil)but-2-enoil)bifenil-4-carbaldehído: Cuando el producto de la Etapa C y ácido 3-triflurometil-borónico se sustituyeron por 4-bromo benzaldehído y ácido 5-(hidroximetil) tiofen-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 73 %, en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,07 (s, 1 H); 8,1 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,99 - 7,93 (m, 3H); 7,8 - 7,57 (m, 5H); 7,18 (s, 1H); 2,61 (s, 3H).
Etapa E: 1-((4'-(3-(3-(trifluorometil)fenil)but-2-enoil)bifenil-4-il)metil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa D y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil)) isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 58 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,78 - 7,51 (m, 8H); 7,4 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,16 (d, 1 H, J = 1,21 Hz); 3,76 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,73 - 3,62 (m, 4H); 3,47 - 3,41 (m, 3H); 2,58 (s a, 3H).
Etapa F: Ácido 1-((4'-(3-(3-(Trifluorometil)fenil)but-2-enoil)bifenil-4-il)metil) azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa E se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 62 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,84 (d, 2H, J = 8,34 Hz); 7,59 - 7,33 (m, 6H); 4,7 (d, 2H); 3,96 - 3,92 (m, 4H); 3,19 - 3,14 (m, 1H); 2,36 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 30

Ácido 1-(4-(4-Oxo-2-fenil-4H-cromen-6-il)bencil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 5-Bromo-2-isopropoxibenzaldehído: A una solución agitada de 2-isopropoxibenzaldehído (0,51 g, 3,1 mmol), en DMF (10 ml) se le añadió NBS (0,55 g, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,62 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,37 (s, 1 H); 7,89 (d, 1 H, J = 2,52 Hz); 7,55 (dd, 1 H, J = 8,85, 2,58 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,88 Hz); 4,67 - 4,58 (m, 1 H); 1,35 (d, 6H, J = 6,03 Hz).
Etapa B: 1-(5-Bromo-2-isopropoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona: A una solución agitada de fenil-acetileno (0,27 ml, 2,46 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadió gota a gota iPrMgCl 2 M en THF (1,25 ml) a 0 ºC en una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota la solución del producto de la Etapa A (0,5 g, 2,06 mmol) en THF anhidro (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar una pasta cremosa (0,59 g; 83 %). [^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,68 (d, 1 H, J = 2,49 Hz); 7,46 - 7,43 (m, 2H); 7,36 (dd, 1 H, J = 8,75, 2,54 Hz); 7,32-7,28 (m, 3H); 6,79 (d, 1 H, J = 6,77 Hz); 5,79 (d, 1 H, J = 5,23 Hz); 4,64 - 4,58 (m, 1 H); 3,13 (d, 1 H, J = 5,91 Hz); 1,37 (d, 6H)]. Esto se disolvió en dioxano (10 ml) y se le añadió MnO_2 (1 g). La suspensión resultante se agitó durante 6 h a reflujo, después se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,54 g, 76,5 %), en forma de una pasta de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,00 (d, 1 H, J = 2,61 Hz); 7,61 - 7,52 (m, 3H); 7,44 - 7,35 (m, 3H); 6,88 (d, 1 H, J = 8,91 Hz); 4,68 - 4,60 (m, 1 H); 1,36 (d, 6H).
Etapa C: 4-(4-Oxo-2-fenil-4H-cromen-6-il)benzaldehído: Una solución del producto de la Etapa B (0,3 g, 0,88 mmol), se trató con HBr/ AcOH, como se ha descrito en el Ejemplo 28, Etapa A, para dar un sólido cremoso

de color claro (0,18 g, 68 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,36 (d, 1 H, J = 2,43 Hz); 7,92 - 7,88 (m, 2H); 7,77 (dd, 1 H, J = 8,88, 2,46 Hz); 7,58 - 7,50 (m, 3H); 7,47 (d, 1 H, J = 8,86 Hz); 6,83 (s, 1 H)], que se hizo reaccionar con ácido 4-carbaldehído-borónico en el Ejemplo 22, Etapa A, para dar el compuesto del título (0,078 g, 48 %), en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,07 (s, 1H); 8,5 (d, 1 H, J = 2,31 Hz); 8,00 - 7,93 (m, 2H); 7,84 (d, 2H, J = 8,22 Hz); 7,71 - 7,63 (m, 3H); 7,56 - 7,48 (m, 3H); 6,87 (s, 1 H).

Etapa D: 1-(4-(4-oxo-2-fenil-4H-cromen-6-il)bencil)azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa C y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por -(5-(((4-flurofenil))isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, como en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 31 %, en forma de una pasta de color verde claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,43 (d, 1H, J = 2,29 Hz); 7,96 - 7,91 (m, 3H); 7,63 (d, 3H); 7,54 - 7,39 (m, 3H); 7,38 (d, 2H, J = 8,18 Hz); 6,85 (s, 1 H); 3,73 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 3,71 - 3,62 (ancho, 2H); 3,42 - 3,35 (a, 3H).

Etapa E: Ácido 1-(4-(4-Oxo-2-fenil-4H-cromen-6-il)bencil)azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 36 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 8,31 (s ancho, 1H); 7,86 (s ancho, 3H); 7,77 - 7,52 (m, 7H); 6,69 (s, 1 H); 4,21 (s ancho, 2H); 4,18 - 4,02 (m, 4H); 3,3 (s, 1 H).

Ejemplo Comparativo 31

Ácido 3'-(1-admantanil)-4'metoxibifenil-4-il)metil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 2-(1-Admantanil)-4-bromofenol: A una solución agitada de 4-bromofenol (1 g; 5,8 mmol) y admant-1-ol (0,88 g; 5,8 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió gota a gota H_2SO_4 concentrado (1 ml) y la agitación continuó durante 50 h. El disolvente se destiló hasta la mitad del volumen y la mezcla se vertió en H_2O enfriado con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,976 g, 55 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,27 (d, 1 H, J = 2,43 Hz); 7,13 (dd, 1 H, J = 8,4 - 2,43 Hz); 6,51 (d, 1 H, J = 8,37 Hz); 4,76 (s, 1 H, OH); 2,07 (s, 10H); 1,75 (a, 5H).

Etapa B: 2-(1-Admantanil)-4-bromometoxibenceno: A una mezcla agitada del producto de la Etapa A (0,5 g; 1,62 mmol) y K_2CO_3 (0,335 g; 2,42 mmol) en dDMF anhidra (5 ml) se le añadió CH_3I (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se diluyó hasta 100 ml con H_2O y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,49 g, 94 %), en forma de un sólido de color verde claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,27 - 7,22 (m, 2H); 6,31 (d, 1 H, J = 6,5 Hz); 3,78 (s, 3H); 2,04 (s, 10H); 1,74 (a, 5H).

Etapa C: 3'-(1-Admantanil)4'metoxi-4-carbaldehído: Cuando el producto de la Etapa B y ácido 4-carbaldehído-borónico se sustituyeron por 4-bromobenzaldehído y ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 42 %, en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,02 (s, 1H); 7,90 (d, 2H, J = 8,22 Hz); 7,70 (d, 2H, J = 8,22 Hz); 7,51 (d, 1 H, J = 2,31 Hz); 7,46 (dd, 1 H, J = 8,4 - 2,3 Hz); 6,95 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 3,88 (s, 3H); 2,14 (a, 6H); 2,07 (a, 3H); 1,8 (a, 6H).

Etapa D: Metil-1-3'-(1-admantanil)4'metoxibifenil-4-il)metil)azetidina-3-carboxilato: Cuando el producto de la Etapa C y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil)) isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 82 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,48 (d, 2H, J = 8,16 Hz); 7,42 (d, 1 H, J = 2,3 Hz); 7,37 (dd, 1 H, J = 8,4 - 2,3 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 8,15 Hz); 6,91 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,56 - 3,52 (m, 2H); 3,35 - 3,31 (m, 3H); 2,13 (a, 5H); 2,06 (a, 3H); 1,77 (a, 5H); 1,65 (a, 2H).

Etapa E: Ácido 3'-(1-Admantanil)-4'metoxibifenil-4-il)metil)azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 37 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,53 (s ancho, 4H); 7,36 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,31 (d ancho, 1 H, J = 8,35 Hz); 6,87 (d, 2H, J = 8,47 Hz); 4,3 (s, 2H); 4,19 - 4,15 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,54 - 3,51 (m, 1 H); 2,07 - 2,00 (m, 9H); 1,73 - 1,71 (m, 6H).

Ejemplo Comparativo 32

Ácido 1-(4-(3-(1-admantnil)-4-metoxibenciloxi)bencil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 3-(1-Admantanil)-4-metoxibenzaldehído: Cuando 4-hidroxibenzaldehído se sustituyó por 4-bromofenol en el Ejemplo 31, Etapa A, el procedimiento similar proporcionó 3-(1-admantanil)-4-hidroxibenzaldehído con un rendimiento del 56 %, en forma de un sólido de color blanco pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,84 (s, 1 H); 7,78 (d, 1 H, J = 2,07 Hz); 7,61 (dd, 1 H, J = 8,13, 2,01 Hz); 6,77 (d, 1 H, J = 8,16 Hz); 5,88 (s a, 1 H); 2,12 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 1,78 (s, 6H). Esto se metiló mediante un procedimiento similar como se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa B, para dar el compuesto del título con un rendimiento del 64 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,86 (s, 1 H); 7,76 (d, 1 H, J = 2,07 Hz); 7,7 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,1 Hz); 6,95 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 3,91

(s, 3H); 2,09 (s, 9H); 1,76 (s, 6H).

Etapa B: 4-(3-(1-admantnil)-4-metoxibenciloxi)benzaldehído: A una suspensión agitada de producto de la Etapa A (0,09 g, 0,32 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,018 g, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se secó al vacío para dar un alcohol bencílico pertinente (0,095 g; 100 %), en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,21 (d, 1 H, J = 2,17 Hz); 7,16 (dd, 1 H, J = 8,21, 2,17 Hz); 6,83 (d, 1 H, J = 8,21 Hz); 4,59 (d a, 2H, J = 4,24 Hz); 3,82 (s, 3H, OMe); 2,08 (s, 6H); 2,05 (s, 3H); 1,76 (s, 6H). A una solución agitada del producto anterior en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se le añadió CBr_4 (0,14 g, 0,42 mmol) seguido de PPh_3 (0,11 g, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por destilación. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para dar el bromuro de bencilo pertinente (0,14 g), que se añadió como una solución en DMF (2 ml) a una suspensión agitada de 4-hidroxibenzaldehído (0,069 g, 0,57 mmol) y K_2CO_3 (0,080 g, 0,58 mmol) en DMF anhidra (3 ml) y esto se agitó durante 2 h a 70 ºC. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,05 g, 31,4 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,88 (s, 1 H); 7,82 (d, 2H, J = 8,78 Hz); 7,26 - 7,21 (m, 3H); 7,01 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,2 Hz); 5,04 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,08 (s, 6H); 2,05 (s, 3H); 1,76 (s, 6H).

Etapa C: 1-(4-(3-(1-admantanil)-4-metoxibenciloxi) bencil)azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa B y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil))-isopropil)amino)metil) tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 69 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,24 - 7,20 (m, 2H); 7,16 (d, 2H, J = 8,55 Hz); 6,91 (d, 2H, J = 8,62 Hz); 6,85 (d, 1 H, J = 8,17 Hz); 4,92 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 3,49 (s, 1 H); 3,47 (s, 2H); 3,31 - 3,24 (m, 3H); 2,08 (s, 6H); 2,04 (s, 3H); 1,75 (s, 6H).

Etapa D: Ácido 1-(4-(3-(1-Admantnil)-4-metoxibenciloxi)bencil)azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 61 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$:CD_3OD) 7,33 (d, 2H, J = 8,59 Hz); 7,17 - 7,12 (m, 2H); 6,92 (d, 2H, J = 8,64 Hz); 6,79 (d, 1 H, J = 8,21 Hz); 4,87 (s, 2H); 4,13 (s, 2H); 4,08 - 4,02 (m, 4H); 2,0 (s, 6H); 1,97 (s, 3H); 1,68 (s, 6H).

Ejemplo Comparativo 33

Ácido 1-(4-(2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)bencil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 4-(2-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)benzaldehído: Se bromó (6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etanol como se ha descrito en el Ejemplo 32, Etapa B y el producto de bromación se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, donde se trató con 4-hidroxibenzaldehído como se ha descrito en el Ejemplo 32, Etapa B para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 91 %, en forma de una pasta cremosa.

Etapa B: 1-(4-(2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)bencil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa A y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil))-isopropil)amino)metil)tiofen-2-il)benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 76 %, en forma de una pasta de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,17 (d, 2H, J = 8,56 Hz); 6,81 (d, 2H, J = 8,61 Hz); 3,91 (t, 2H, J = 1,98 Hz); 3,71 - 3,65 (m, 7H); 3,44 - 3,41 (m, 3H); 2,03 - 1,17 (m, 10H); 1,17 (s, 3H); 1,01 (s, 3H).

Etapa C: Ácido 1-(4-(2-(6, 6-Dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)etoxi)bencil) azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil) azetidina-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 87 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,21 (d, 2H, J = 7,98 Hz); 6,79 (d, 2H, J = 7,99 Hz); 3,94 - 3,71 (m, 8H); 3,27 - 3,25 (m, 1 H); 2,36 - 1,20 (m, 10H); 1,14 (s, 3H); 0,97 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 34

Ácido 1-(4-(12-oxo-12H-cromeno[2,3-b]quinolin-2-il)bencil)azetidina-3-carboxílico:

Etapa A: 6-Bromo-4-oxo-2-(fenilamino)-4H-cromeno-3-carbaldehído: A una solución agitada de 6-bromo-4-oxo-4H-cromeno-3-carbaldehído (2 g, 7,93 mmol) en benceno anhidro (15 ml) se le añadió fenil-hidroxilamina (0,95 g, 8,71 mmol). La solución se mantuvo durante 1 h a temperatura ambiente cuando el sólido cristalino apareció. A éste se le añadió AcOH glacial (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h a reflujo. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se cristalizó en MeOH para dar el compuesto del título (2,1 g, 78 %), en forma de un sólido cristalino de color amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 12,43 (s ancho, 1 H); 10,28 (s, 1 H); 8,34 (d, 1 H, J = 2,46 Hz); 7,69 (dd, 1 H, J = 8,76, 2,49 Hz); 7,46 - 7,29 (m, 6H).

Etapa B: 2-Bromo-12H-cromeno[2,3-b]quinolin-12-ona: Al producto de la Etapa A (1 g; 2,92 mmol) se le añadió suavemente H_2SO_4 concentrado (1 ml) con agitación. La mezcla se mantuvo en un vial cerrado herméticamente durante 24 h, a temperatura ambiente, después se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml). La

capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$, H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se retiró por destilación y el residuo se cristalizó en CH_3CN para dar el compuesto del título (0,73 g, 77 %), en forma de un sólido de color verde amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,28 (s, 1H); 8,44 (d, 1 H, J = 2,1 Hz); 8,1 - 8,06 (m, 2H); 7,94 - 7,84 (m, 2H); 7,63 (t, 1 H, J = 7,88 Hz); 7,51 (d, 1 H, J = 8,83 Hz).

Etapa C: 4-(12-Oxo-12H-cromeno[2,3-b]quinolin-2-il)benzaldehído: Cuando el producto de la Etapa B y 4-carbaldehído-borónico se sustituyeron por 4-bromobenzaldehído y ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa A, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 52 %, en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 10,08 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 8,6 (d, 1 H, J = 2,34 Hz); 8,14 - 8,05 (m, 3H); 8,00 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,96 - 7,89 (m, 1 H); 7,85 (d, 2H, J = 8,22 Hz); 7,74 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,64 (t, 1 H, J = 7,8 Hz).

Etapa D: 1-(4-(12-oxo-12H-cromeno[2,3-b]]quinolin-2-il)bencil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa C y clorhidrato de 3 metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-flurofenil))isopropil)amino)metil)tiofen-2-il) benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 48 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,32 (s, 1H); 8,53 (s, 1 H); 8,12 - 8,07 (m, 2H); 8,00 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,4 Hz); 7,91 (t, 1 H, J = 5,55 Hz); 7,7 - 7,6 (m, 4H); 7,38 (d, 2H, J = 8,22 Hz); 3,71 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 3,57 - 3,53 (m, 2H); 3,39 - 3,35 (m, 3H).

Etapa E: Ácido 1-(4-(12-Oxo-12H-cromeno[2,3-b]quinolin-2-il)bencil)azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil) azetidina-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 50 %, en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (CDCl + CD_3OD) 9,25 (s ancho, 1 H); 8,44 (m, 2H); 7,76 - 7,54 (m, 5H); 4,31 - 4,07 (m, 4H); 4,27 - 3,95 (m, 2H).

Ejemplo Comparativo 35

Ácido 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidina-3-carboxílico

Etapa A: (5-Clorobenzofuran-3-il)metanol: A una mezcla de 4-cloro-2-yodofenol (1 g, 3,92 mmol), *terc*-butil (3-(*terc*-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)-dimetilsilano (1,93 g, 6,8 mmol), LiCl (0,15 g; 3,5 mmol) y Na_2CO_3 (0,636 g; 6 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió $Pd(OAc)_2$ (0,3 g) a 100 ºC en una atmósfera de N_2 y el calentamiento continuó durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó hasta 100 ml con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el producto de acoplamiento (0,64 g; 26 %). Éste se disolvió en THF (5 ml) y se le añadió TBAF 1 M en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a reflujo. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se diluyó hasta 50 ml con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,33 g; 99 %), en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,63 (d, 1H, J = 2,11 Hz); 6,60 (a, 1H); 7,37 (d, 1H, J = 8,72 Hz); 7,25 (dd, 1 H, J = 8,71, 2,13 Hz); 4,79 (s, 2H).

Etapa B: 4-((5-Clorobenzofuran-3-il)metoxi)benzaldehído: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 3-(1-admantanil)-4-metoxi benzaldehído en el Ejemplo 32, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 9 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,89 (s, 1 H); 7,84 (d, 2H, J = 8,74 Hz); 7,72 (s, 1 H); 7,60 (d, 1 H, J = 2,07 Hz); 7,41 (d, 1 H, J = 8,76 Hz); 7,28 (dd, 1 H, J = 8,75, 2,09 Hz); 7,09 (d, 2H, J = 8,73 Hz); 5,23 (s, 2H).

Etapa C: 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil) azetidina-3-carboxilato de metilo: Cuando el producto de la Etapa B y clorhidrato de 3-metilcaboxilato de azatadina se sustituyeron por 4-(5-(((4-fluorofenil)(isopropil)amino)metil)- tiofen-2-il) benzaldehído y clorhidrato de sarcosina, respectivamente, en el Ejemplo 22, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 45 %, en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,68 (s, 1 H); 7,60 (s a, 1 H); 7,39 (d, 2H, J = 8,77 Hz); 7,28 - 7,18 (m, 3H); 6,93 (d, 2H, J = 6,62 Hz); 5,12 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,54 - 3,47 (m, 5H); 3,36 - 3,28 (m, 4H).

Etapa D: Ácido 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidina-3-carboxílico: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 1-(4-((5-clorobenzofuran-3-il)metoxi)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 25, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 57 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 7,78 (s, 1H); 7,57 (d, 2H, J = 2,06 Hz); 7,53 (s, 1 H); 7,39 (d, 1 H, J = 8,8 Hz); 7,36 (d, 2H, J = 8,66 Hz); 7,24 (dd, 1 H, J = 8,75, 2,12 Hz); 7,04 (d, 2H, J = 8,67 Hz); 5,18 (s, 2H); 4,20 - 4,06 (m, 6H); 3,36 - 3,27 (m, 1 H).

Ejemplo 36

2-Amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: N-Hidroxi-3-yodo-4-isopropoxibencimidamida: Una suspensión de 3-yodo-4-isopropoxibenzonitrilo (0,576 g; 2 mmol), HCl x NH_2OH (0,276 g; 4 mmol) y DIPEA (0,69 ml; 4 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó durante 18 h a 50 ºC. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se diluyó hasta 50 ml con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se retiró por destilación para dar el producto del título (0,61 g; 95 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,0 (d, 1 H, J = 2,22 Hz); 7,55

(dd, 1 H, J = 9,54, 2,28 Hz); 6,77 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 4,95 (a, 2H); 4,69 - 4,63 (m, 1 H); 1,42 (d, 6H).

*Etapa B: 5-(3-Cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxa*diazol: Una mezcla de ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico (0,298 g, 0,93 mmol), el producto de la Etapa A (0,2 g, 0,93 mmol) y EDC (0,214 g, 1,1 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se agitó durante una noche a 45 ºC. Se añadió TBAF 1 M en THF (0,3 ml) y esto se agitó durante 2,5 h a 110 ºC. La mezcla de reacción se diluyó hasta 20 ml con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se retiró por destilación y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,22 g, 47,4 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,56 (d, 1 H, J = 2,04 Hz); 8,21 (d, 1 H, J = 2,37 Hz); 8,07 - 8,02 (m, 2H); 7,00 (d, 1 H, J = 8,73 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 4,68 - 4,63 (m, 1 H); 4,08 (t, 2H, J = 6,45 Hz); 1,93 - 1,87 (m, 2H); 1,36 (d, 6H, J = 6,06 Hz); 1,09 (t, 3H, J = 7,44 Hz).

Etapa C: 4-(5-(3-Cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: A una solución del producto de la Etapa B (0,2 g, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota BCl_3 1 M en CH_2Cl_2 (3 ml) a ta. Después de 1 h, se añadió más cantidad de BCl_3 1 M en CH_2Cl_2 (1 ml) y esto se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. Los filtrados se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en MeOH para dar el compuesto del título (0,145 g, 79 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,47 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,21 (d, 1 H, J = 2,1 Hz); 8,06 - 8,04 (m, 1 H); 8,03 - 8,02 (m, 1 H); 7,07 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 7,00 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 4,08 (t, 2H, J = 6,45 Hz); 1,94 - 1,87 (m, 2H); 1,09 (t, 3H, J = 7,44 Hz).

Etapa D: 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Se añadió una solución del producto de la Etapa C (0,1 g; 0,22 mmol) y 5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,056 g; 0,22 mmol) en una mezcla de DMF y DIPEA (3 ml: 0,3 ml) se desgasificó con N_2 y se añadió $Cl_2Pd(PPh_3)_4$ (0,025 g) seguido de cantidad catalítica de CuI. La mezcla se agitó durante una noche a 45 ºC en una atmósfera de N_2, se diluyó hasta 20 ml con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se retiró por destilación y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,11 g, 78 %), en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,34 (d, 1H, J = 1,29 Hz); 8,24 (d, 1 H, J = 2,13 Hz); 8,08 (t, 1 H, J = 1,56 Hz); 8,05 (t, 1 H, J = 1,56 Hz); 7,53 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 7,03 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 6,75 (s, 1 H); 4,26 - 4,19 (m, 4H); 4,06 (t, 2H, J = 5,49 Hz); 1,94 - 1,87 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,36 (s, 6H); 1,1 (t, 3H, J = 7,44 Hz).

Etapa E: 2-Amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: A una solución agitada de producto de la Etapa D (0,1 g, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se le añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió EtOH (2 ml) y la agitación continuó durante 1 h más. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, CH_2Cl_2 saturado con NH_4OH concentrado/MeOH; 98:2) para dar el producto del título (0,035 g, 46 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,3 (d, 1 H, J = 1,11 Hz); 8,15 (d, 1 H, J = 2,01 Hz); 8,09 (dd, 1 H, J = 8,67, 2,04 Hz); 7,94 (dd, 1 H, J = 8,58, 1,53 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 8,61 Hz); 7,37 (d, 1 H, J = 8,76 Hz); 6,92 (s, 1 H); 4,91 (a, 2H); 4,14 (t, 2H, J = 6,36 Hz); 3,69 (d, 2H, J = 10,6 Hz); 3,59 (d, 2H, J = 10,6 Hz); 1,83 - 1,72 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, J = 7,41 Hz).

Ejemplo Comparativo 37

(E)-2-Amino-2-(5-(5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: (E)-3-(3-Yodo-4-isopropoxifenil)-5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol: Cuando ácido (E)-3-p-tolilacrílico se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 52 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,53 (d, 1H, J = 2,07 Hz); 8,01 (dd, 1 H, J = 8,58, 2,1 Hz); 7,82 (d, 1 H, J = 16,35 Hz); 7,49 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 16,38 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,76 Hz); 4,69 - 4,6 (m, 1 H); 1,4 (d, 6H, J = 5,85 Hz).

Etapa B: (E)-2-Yodo-4-(5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 53 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,44 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,0 (dd, 1 H, J = 8,49, 2,01 Hz); 7,84 (d, 1 H, J = 16,35 Hz); 7,49 (d, 1 H, J = 8,16 Hz); 7,07 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 6,98 (d, 1 H, J = 16,83 Hz); 5,61 (s, 1 H).

Etapa C: 2,2-dimetil-5-(5-(5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de (E)-terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxi fenil)- 1,2,4- oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el proceso similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 68 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,30 (d, 1H, J = 1,32 Hz); 8,03 (dd, 1 H, J = 8,61, 1,68 Hz); 7,84 (d, 1 H, J = 16,38 Hz); 7,53 - 7,49 (m, 3H); 7,21 (d, 2H, J = 5,34 Hz); 7,0 (d, 1 H, J = 15,15 Hz); 5,28 (s, 1 H); 4,24 (a, 4H); 2,39 (s, 3H); 1,46 - 1,39 (m, 15H).

Etapa D: (E)-2-Amino-2-(5-(5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il) propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il carbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 48 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,23 (a, 1 H); 7,9 - 7,85 (m, 2H); 7,72 - 7,64 (m, 3H); 7,33 (d, 1 H, J = 16,2 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 6,87 (s, 1 H); 4,77 (a, 2H); 3,63 (a, 2H); 3,56 (a, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,95 (a, 2H).

Ejemplo 38

2-Amino-2-(5-(5-(4-bromo-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 5-(4-Bromo-3-clorofenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando ácido 4-bromo-3-clorobenzoico se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 72 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,55 (d, 1H, J = 2,07 Hz); 8,27 (d, 1 H, J = 1,89 Hz); 8,04 (dd, 1 H, J = 8,61, 2,04 Hz); 7,91 (dd, 1 H, J = 8,34, 1,95 Hz); 7,79 (d, 1 H, J = 8,37 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 4,7 - 4,6 (m, 1 H); 1,4 (d, 6H, J = 5,94 Hz).
Etapa B: 4-(5-(4-Bromo-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 86 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,47 (d, 1 H, J = 1,98 Hz); 8,28 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,03 (dd, 1 H, J = 8,49, 1,98 Hz); 7,92 (dd, 1 H, J = 8,37, 1,98 Hz); 7,84 (d, 1 H, J = 8,37 Hz); 7,08 (d, 1 H, J = 8,52 Hz); 5,65 (a, 1 H).
Etapa C: 5-(5-(5-(4-bromo-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 58 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,34 (d, 1 H, J = 1,53 Hz); 8,31 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,06 (dd, 1 H, J = 8,61, 1,68 Hz); 7,94 (dd, 1 H, J = 8,37, 1,98 Hz); 7,8 (d, 1 H, J = 8,37 Hz); 7,54 (d, 1 H, J = 8,61 Hz); 6,76 (s, 1 H); 5,34 (s a, 1 H); 4,3 - 4,24 (m, 4H); 1,55 (s, 9H); 1,47(s, 6H).
Etapa D: 2-Amino-2-(5-(5-(4-bromo-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 39 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($DMSO-d_6$) 8,31 (a, 2H); 8,05 (d, 1 H, J = 8,52 Hz); 8,00 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 7,94 (d, 1 H, J = 8,58 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 8,46 Hz); 6,91 (s, 1 H); 4,88 (s a, 1 H); 3,66 (s a, 2H); 3,58 (s a, 2H).

Ejemplo 39

2-Amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-(tiofen-3-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 5-(5-(5-(3-cloro-4-(tiofen-3-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: A una mezcla agitada del producto del Ejemplo 38, Etapa C (0,09 g, 0,15 mmol) y ácido 3-tiofeno-borónico (0,028 g, 0,22 mmol) en una mezcla de dioxano y H_2O (5 ml:1 ml), se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 g) a 80 ºC, seguido de la solución $NaHCO_3$ (0,065 g en 1 ml de H_2O) y esto se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se diluyó hasta 20 ml con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (0,065 g, 71 %), en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,45 (d, 1 H, J = 1,53 Hz); 8,25 - 8,22 (m, 2H); 7,94 (dd, 1 H, J = 8,7, 1,8 Hz); 7,55 - 7,42 (m, 3H); 7,38 - 7,37 (m, 2H); 6,78 (s, 1 H); 5,43 (s a, 1 H); 4,29 - 4,13 (m, 4H); 1,46 (s, 9H); 1,27 (a, 6H).
Etapa B: 2-Amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-(tiofen-3-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 48 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($DMSO-d_6$) 8,42 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,2 (d, 1 H, J = 8,41 Hz); 8,11 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 7,82 (s, 1 H); 7,64 - 7,61 (m, 3H); 7,4 (a, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 4,9 (s a, 2H); 3,66 (a, 2H); 3,59 (a, 2H).

Ejemplo Comparativo 40

2-Amino-2-(5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: Ácido 5-(3,4-dietoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando 3,4-dietoxibenzoico se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 60 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,57 (d, 1H, J = 2,05 Hz); 8,05 (dd, 1 H, J = 8,58, 2,03 Hz); 8,02 (d, 1 H, J = 2,07 Hz); 7,76 (dd, 1 H, J = 8,41, 1,94 Hz); 7,66 (d, 1 H, J = 1,93 Hz); 6,96 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,69 Hz); 4,67 - 4,63 (m, 1 H); 4,24 - 4,14 (m, 4H); 1,53 - 1,4 (m, 6H); 1,38 (d, 6H, J = 6,64 Hz).
Etapa B: 4-(5-(3,4-Dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 84 %, en forma de un sólido de color cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,48 (d, 1 H, J = 2,05 Hz); 8,04 (dd, 1 H, J = 8,46, 1,98 Hz); 7,76 (dd, 1 H, J = 8,43, 2,0 Hz); 7,65 (d, 1 H, J = 1,98 Hz); 7,07 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 6,96 (d, 1 H, J = 8,46 Hz); 5,63 (s a, 1 H); 4,24 - 4,09 (m, 4H); 1,56 - 1,42 (m, 6H).
Etapa C: 5-(5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un

rendimiento del 66 %, en forma de una pasta cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,35 (d, 1 H, J = 1,57 Hz); 8,08 (dd, 1 H, J = 8,62, 1,68 Hz); 7,79 (dd, 1 H, J = 8,44, 1,94 Hz); 7,69 (d, 1 H, J = 1,93 Hz); 7,52 (d, 1 H, J = 8,54 Hz); 6,96 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 6,75 (s, 1 H); 5,32 (a, 1 H); 4,36 - 4,15 (m, 8H); 3,95 (s, 2H); 1,54 - 1,47 (m, 21 H).

Etapa D: 2-Amino-2-(5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il) propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il carbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 61 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,27 (s, 1 H); 7,92 (d, 1 H, J = 8,23 Hz); 7,75 - 7,61 (m, 3H); 7,17 (d, 1 H, J = 8,34 Hz); 6,88 (s, 1 H); 4,78 (a, 2H); 4,15 - 4,00 (a, 4H); 3,65 - 3,64 (a, 2H); 3,57 - 3,55 (a, 2H); 1,35(a, 6H).

Ejemplo Comparativo 41

2-Amino-2-(5-(5-(4-propoxi-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 5-(4-Propoxi-3-metoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando ácido 4-propoxi-3-metoxibenzoico se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 58 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,58 (d, 1 H, J = 2,01 Hz); 8,06 (dd, 1 H, J = 8,61, 2,07 Hz); 7,77 (dd, 1 H, J = 8,43, 1,98 Hz); 7,66 (d, 1 H, J = 1,92 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 8,46 Hz); 6,88 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 4,69 - 4,61 (m, 1 H); 4,06 (t, 2H, J = 6,81 Hz); 3,98 (s, 3H); 1,93 - 1,88 (m, 2H); 1,06 (t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa B: 4-(5-(4-Propoxi-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 80 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,48 (d, 1 H, J = 1,98 Hz); 8,04 (dd, 1 H, J = 8,46, 1,98 Hz); 7,7 (dd, 1 H, J = 8,43, 2,01 Hz); 7,65 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 7,07 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 6,97 (d, 1 H), J = 8,46 Hz); 5,63 (s, 1 H); 4,06 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 4,02 (s, 3H); 1,94 - 1,87 (m, 2H); 1,06 (t, 3H, J = 7,41 Hz).

Etapa C: 5-(5-(5-(4-propoxi-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 68 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,35 (d, 1H, J = 1,23 Hz); 8,08 (dd, 1 H, J = 8,61, 1,68 Hz); 7,8 (dd, 1 H, J = 8,41, 1,98 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 1,92 Hz); 7,52 (d, 1 H, J = 8,64 Hz); 6,98 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 6,75 (s, 1 H); 5,32 (s a, 1 H); 4,26 (a, 4H); 4,06 (t, 2H, J = 6,81 Hz); 3,98 (s, 3H); 1,93 - 1,88 (m, 2H); 1,49 (s, 9H); 1,44 (s, 6H); 1,06 (t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa D: 2-Amino-2-(5-(5-(4-Propoxi-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 57 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,28 (s, 1 H); 7,92 (d, 1 H, J = 2,82 Hz); 7,61 (m, 3H); 7,16 (d, 1 H, J = 8,53 Hz); 6,88 (s, 1 H); 4,78 (a, 2H); 4,01 (t, 2H, J = 6,03 Hz); 3,99 (s, 3H); 3,77 - 3,57 (m, 4H); 1,78 - 1,71 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, J = 7,29 Hz).

Ejemplo Comparativo 42

5-(3,4-Dietoxifenil)-3-(2-metilbenzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol

Etapa A: 2-metilbenzofuran-5-carbonitrilo: Se calentaron 2-yodo-4-cinofenol (0,25 g, 1 mmol) y sacarina (0,1 g) en HMDSA (2 ml) a reflujo durante 2 h en una atmósfera de N_2, hasta que la solución se volvió transparente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en THF anhidro (2 ml). Esto se añadió a una solución hecha mezclando $ZnCl_2$ anhidro (0,3 g; 2,2 mmol) con bromuro de 1-propinil magnesio 0,5 M en THF (7,8 ml) en THF anhidro (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. A esto se le añadió Pd (PPh_3)$_4$ (0,15 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 seguido de una cantidad catalítica de CuI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se diluyó hasta 50 ml con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió TBAF 1 M en THF (0,3 ml) y esto se agitó durante 4 h a reflujo. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,145 g, 91 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,78 (s, 1H); 7,46 - 7,44 (m, 2H); 6,41 (s a, 1H); 2,47 (s, 3H).

Etapa B: 5-(3,4-dietoxifenil)-3-(2-metilbenzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol: El producto Etapa A se convirtió en N-hidroxi-2-metilbenzofuran-5-carboximidamida mediante el método descrito para el Ejemplo 36, Etapa A. Cuando N-hidroxi-2-metilbenzofuran-5-carboximidamida y ácido 3,4-dietoxibenzoico se sustituyeron por *N*-hidroxi-3-yodo-4-isopropoxibencimidamida y ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico, respectivamente, en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 6 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,28 (s a, 1 H); 8,00 (dd, 1 H, J = 8,55, 1,68 Hz); 7,8 (dd, 1 H, J = 8,4, 1,98 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 1,92 Hz); 7,47 (d, 1 H, J = 8,58 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 8,46 Hz); 6,45 (s, 1 H); 4,23 - 4,16 (m, 4H); 2,48 (3H); 1,52 - 1,47 (m, 6H).

Ejemplo 43

2-Amino-2-(5-(5-(6-metoxibenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 2-(2-formil-5-metoxifenoxi)acetato de etilo: Una mezcla de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (1 g; 6,58 mmol), $BrCH_2CO_2Et$ (0,806 ml; 7,24 mmol) y K_2CO_3 (1 g, 7,24 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, y el filtrado se evaporó, para dar el producto (1,29 g; 97 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 1,28 (tr, 3H, J = 7,11 Hz); 3,84 (s, 3H); 4,25 (c, 2H, J = 7,14, 14,28 Hz); 4,69 (s, 2H); 6,30 (d, 1 H, J = 2,16 Hz); 6,58 (dd, 1 H, J = 1,77, 8,73 Hz); 7,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 10,36 (s, 1 H).

Etapa B: Etil 6-metoxibenzofuran-2-carboxilato: Una mezcla del producto de la Etapa A (1,28 g, 5,37 mmol) y DBU (0,3 ml) se calentó durante 3 h a 160 ºC con agitación, se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en una mezcla de EtOAc:MeOH (99:1). La mezcla se filtró a través del lecho de sílice y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (1,11 g; 77 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 1,40 (tr, 3H, J = 7,13 Hz); 3,85 (s, 3H); 4,40 (c, 2H, J = 7,13, 14,25 Hz); 4,45 (s, 1 H); 6,91 (dd, 1 H, J = 2,25, 8,68 Hz); 7,04 (d, 1 H, J = 1,87 Hz); 7,51 (d, 1H, J = 5,17 Hz).

Etapa C: Ácido 6-metoxibenzofuran-2-carboxílico: A una solución agitada de Producto de la Etapa B (0,25 g, 1,21 mmol) en una mezcla de THF, MeOH y H_2O (5 ml:2 ml:1 ml) se le añadió LiOH (0,145 g, 6 mmol) en H_2O (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temp. ambiente. Los disolventes se retiraron por destilación y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y HCl 1 M (2 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,21 g, 91 %), en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 7,61 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 7,54 (s, 1 H); 7,24 (d, 1 H, J = 1,59 Hz); 6,93 (dd, 1 H, J = 8,67, 2,4 Hz); 3,8 (s, 3H).

Etapa D: 3-(3-Yodo-4-isopropoxifenil)-5-(6-metoxibenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 67 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,6 (d, 1 H, J = 2,04 Hz); 8,08 (dd, 1 H, J = 8,58, 2,1 Hz); 7,63 (a, 1 H); 7,57 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,13 (d, 1 H, J = 1,8 Hz); 6,97 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,19 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,73 Hz); 4,69 - 4,59 (m, 1 H); 3,88 (s, 3H); 1,4 (d, 6H, J = 6,33 Hz).

Etapa E: 2-Yodo-4-(5-(6-metoxibenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 65 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,53 (d, 1H, J = 2,01 Hz); 8,06 (dd, 1H, J = 8,49, 2,01 Hz); 7,64 (a, 1 H); 7,6 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,13 (a, 1 H); 7,08 (d, 1 H, J = 8,46 Hz); 6,98 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,22 Hz); 3,89 (s, 3H).

Etapa F: 5-(5-(5-(6-metoxibenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa E se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 64 %, en forma de una pasta de color pálido.

Etapa G: 2-Amino-2-(5-(5-(6-metoxibenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa F se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 26 %, en forma de un sólido de color verde cremoso. ^{1}H RMN (CD_3OD) 8,39 (d, 1 H, J = 1,74 Hz); 8,08 (dd, 1 H, J = 8,73, 1,89 Hz); 7,68 (a, 1 H); 7,63 (d, 1 H, J = 8,73 Hz); 7,58 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,14 (d, 1 H, J = 1,8 Hz); 7,03 (s, 1 H); 6,92 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,22 Hz); 3,98 (d, 2H, J = 11,00 Hz); 3,88 (d, 2H, J = 11,01 Hz); 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 44

2-Amino-2-(5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 3-(3-Yodo-4-isopropoxifenil)-5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando ácido 4-propilbenzoico se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxi benzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 82 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,58 (d, 1 H, J = 2,04 Hz); 8,11 - 8,05 (m, 3H); 7,34 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 6,88 (d, 1 H, J = 8,73 Hz); 4,7 - 4,59 (m, 1 H); 2,67 (t, 2H, J = 7,83 Hz); 1,72 - 1,41 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, J = 7,29 Hz).

Etapa B: 2-Yodo-4-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 82 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,48 (d, 1 H, J = 1,98 Hz); 8,08 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 8,03 (dd, 1 H, J = 8,49, 2,01 Hz); 7,33 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,07 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 2,66 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 1,71 - 1,61 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, J = 7,29 Hz).

Etapa C: 2,2-dimetil-5-(5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzo-furan-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 35 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,35 (s, 1 H); 8,13 - 8,06 (m, 3H);

7,52 (d, 1 H, J = 8,64 Hz); 7,34 (d, 2H, J = 8,22 Hz); 6,75 (s, 1 H); 5,35 (s, 1 H); 4,26 (a, 4H); 2,67 (t, 2H, J = 7,41 Hz); 1,74 - 1,67 (m, 2H); 1,64 (s, 6H); 1,5 (s, 9H); 0,96 (t, 2H, J = 7,29 Hz).

Etapa D: 2-Amino-2-(5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano -1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 28 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,30 (s, 1 H); 8,08 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 7,94 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 7,46 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 6,92 (s, 1 H); 3,67 (a, 2H); 3,59 (a, 2H); 2,65 (a, 2H); 1,63 - 1,6 (m, 2H); 0,88 (t, 2H, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 45

2-Amino-2-(5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 5-(4-Etoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando ácido 4-etoxibenzoico se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxi benzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 53 %, en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,57 (d, 1 H, J = 2,04 Hz); 8,11 (d, 2H, J = 8,88 Hz); 8,05 (dd, 1 H, J = 8,58, 2,04 Hz); 6,99 (d, 2H, J = 8,88 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 4,69 - 4,61 (m, 1 H); 4,11 (c, 2H, J = 6,99, 13,98 Hz); 1,45(t, 3H, J = 6,99 Hz).

Etapa B: 4-(5-(4-Etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 87 %, en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,47 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,11 (d, 2H, J = 8,94 Hz); 8,03 (dd, 1 H, J = 8,46, 2,01 Hz); 7,07 (d, 2H, J = 8,49 Hz); 4,11 (c, 2H, J = 6,96, 13,98 Hz); 1,45 (t, 3H, J = 6,96 Hz).

Etapa C: 5-(5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 60 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,34 (s, 1 H); 8,14 (d, 2H, J = 8,88 Hz); 8,07 (dd, 1 H, J = 8,61, 1,68 Hz); 7,51 (d, 1 H, J = 8,52 Hz); 7,00 (d, 2H, J = 8,94 Hz); 6,75 (s, 1H); 5,34 (s, 1 H); 4,3 - 4,14 (a, 4H); 4,1 (t, 2H, J = 7,02 Hz); 1,44 - 1,39 (a, 18H).

Etapa D: *2-Amino-2-(5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano -1,3-diol:* Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por *terc*-butil 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 32 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,09 (s, 1 H); 7,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,7 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,98 (s, 1 H); 5,1 (a, 2H); 4,13 (c, 2H, J = 6,9, 13,8 Hz); 3,73 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 3,64 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 1,34 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 46

2-Amino-2-(6-cloro-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 2-Cloro-N-hidroxi-5-yodo-4-isopropoxibencimidamida: A una solución agitada de 2-cloro-4-isopropoxibenzonitrilo (0,8 g, 4,1 mmol) y CF_3CO_2Ag (1,3 g, 5,1 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió I_2 (1 g, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a reflujo. Esto se filtró a través del lecho de Celite y se lavó con CH_2Cl_2. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, hexano/EtOAc) para dar 2-cloro-5-yodo-4-isopropoxibenzonitrilo (0,335 g, 26 %), en forma de un sólido de color blanco. 1 H RMN ($CDCl_3$) 7,99 (s, 1 H); 6,82 (s, 1 H); 4,66 - 4,58 (m, 1 H); 1,41 (d, 6H, J = 6,03 Hz. Esto (0,32 g, 1 mmol) en el compuesto del título (0,335 g; 95 %) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 36 Etapa A. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,89 (s, 1 H); 6,79 (s, 1 H); 4,86 - 4,49 (m, 1H); 1,4(d, 6H)

Etapa B: 3-(2-Cloro-5-yodo-4-isopropoxifenil)-5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando el producto de la Etapa A y ácido 4-propilbenzoico se sustituyeron por *N*-hidroxi-3-yodo-4-isopropoxibencimidamida y ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 20 %, en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,46 (s, 1H); 8,10 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,34 (d, 2H, J = 8,28 Hz); 6,92 (s, 1 H); 7,67 - 7,59 (m, 1 H); 2,67 (t, 2H, J = 7,35 Hz); 1,72 - 1,65 (m, 2H); 1,43 (d, 6H, J = 6,06 Hz); 0,96 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Etapa C: 5-Cloro-2-yodo-4-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxi fenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 55 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,37 (s, 1 H); 8,10 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,33 (d, 2H, J = 8,25 Hz); 7,16 (s, 1 H); 5,78 (a, 1 H); 2,67 (t, 2H, J = 7,38 Hz); 1,74 - 1,56 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Etapa D: 2-Amino-2-(6-cloro-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo se reemplazó por el 5-(6-cloro-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (obtenido en bruto a través de un proceso como se ha descrito en el Ejemplo 36, Etapa D), el procedimiento similar, como en el Ejemplo 36, Etapa E dio el compuesto del título (0,006 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (CD_3OD) 8,12 (d, 2H, J = 8,28 Hz); 8,12 (s, 1 H); 7,75 (s, 1

H); 7,43 (d, 2H, J = 8,31 Hz); 6,9 (s, 1 H); 3,88 (d, 2H, J = 10,9 Hz); 3,78 (d, 1 H, J = 10,9 Hz); 2,7 (t, 2H, J = 7,41 Hz); 1,76 - 1,64 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Ejemplo Comparativo 47

2-Amino-2-(5-(5-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: Ácido 1-butil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una suspensión agitada de 4-yodopirazol (0,3 g, 1,55 mmol) y NaH al 60 % (0,08 g, 2 mmol) en THF anhidro (1 ml) se le añadió bromuro de butilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a 70 ºC. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se retiró por destilación y el residuo se secó al vacío para dar 1-butil-4-yodo-1H-pirazol (0,39 g, 100 %), en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,47 (s, 1 H); 7,39 (s, 1 H); 4,09 (t, 2H, J = 7,14 Hz); 1,85 - 1,75 (m, 2H); 1,35 - 1,23 (m, 2H); 0,91 (t, 3H, J = 7,32 Hz). A una solución agitada del producto anterior (0,36 g, 1,44 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) se le añadió iPrMgCl 2 M en THF (2 ml) a 0 ºC y después de calentar hasta la temperatura ambiente se le añadió DMF anhidra (1 ml). Esto se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar 1-butil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,27 g; 100 %), en forma de un aceite de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,82 (s, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 4,13 (t, 2H, J = 7,11 Hz); 1,9 - 1,8 (m, 2H); 1,4 - 1,22 (m, 2H); 0,92 (t, 3H, J = 7,29 Hz). A una solución agitada del aldehído anterior (0,22 g, 1,44 mmol) en la mezcla de dioxano y H_2O (15 ml:3 ml) se le añadió $KMnO_4$ (0,25 g; 1,58 mmol) durante un periodo de 30 min. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trató en la mezcla de EtOAc y MeOH (20 ml: 5 ml) y se filtró a través de un lecho Celite. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,24 g; 100 %), en forma de un sólido cristalino cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,8 (s, 1H); 7,56 (a, 1 H); 4,05 (a, 2H); 1,7 (a, 2H); 1,18 (a, 2H); 0,83 (a, 3H).

Etapa B: 5-(1-Butil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 17 %, en forma de una goma cremosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,53 (d, 1H, J = 2,07 Hz); 8,1 (s, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,00 (dd, 1 H, J = 8,61, 2,16 Hz); 8,87 (d, 1 H, J = 8,73 Hz); 4,68 - 4,6 (m, 2H); 4,2 (t, 2H, J = 7,11 Hz); 2,02 - 1,85 (m, 2H); 1,42 - 1,32 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Etapa C: 4-(5-(1-Butil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxi fenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 72 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,45 (d, 1 H, J = 1,98 Hz); 8,12 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 7,99 (dd, 1 H, J = 8,49, 2,01 Hz); 7,06 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 4,2 (t, 2H, J = 7,08 Hz); 2,02 - 1,85 (m, 2H); 1,42 - 1,26 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, J = 7,29 Hz).

Etapa D: 5-(5-(5-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 68 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,3 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,01 (s, 1 H); 7,51 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 6,74 (s, 1 H); 5,32 (s, 1 H); 4,29 - 4,18 (m, 6H); 2,02 - 1,91 (m, 2H); 1,54 - 1,34 (a, 17 H); 0,96 (t, 3H, J = 7,35 Hz).

Etapa E: 2-Amino-2-(5-(5-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 46 %, en forma de un sólido cremoso de color claro. ^{1}H RMN (CD_3OD) 8,46 (s ancho, 1 H); 8,32 (s ancho, 1 H); 8,13(s ancho, 1 H); 8,02 (d, 1 H, J = 7,98 Hz); 7,62 (d, 1 H, J = 8,31 Hz); 6,97 (s, 1 H); 4,25 (t, 2H, J = 6,21 Hz); 3,93 (a, 4H); 1,91 - 1,86 (m, 2H); 1,36 - 1,31 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, J = 7,02 Hz).

Ejemplo 48

2-Amino-2-(5-(5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: Ácido 3-nitro-4-propoxibenzoico: A una solución agitada de 3-nitro-4-propoximetilbenzoato (0,35 g, 1,46 mmol) en una mezcla de THF y EtOH (3 ml:1 ml) se le añadió la solución de LiOH (0,345 g; 15 mmol) en H_2O (1 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se trató con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,32 g, 97 %), en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,53 (d, 1 H, J = 1,65 Hz); 8,21 (dd, 1 H, J = 8,79, 1,62 Hz); 7,12 (d, 1 H, J = 8,82 Hz); 4,14 (t, 2H, J = 6,39 Hz); 1,94 - 1,82 (m, 2H); 1,07 (t, 3H, J = 7,35 Hz).

Etapa B: 3-(3-Yodo-4-isopropoxifenil)-5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 66 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,64 (d, 1 H, J = 2,13 Hz); 8,55 (d, 1 H, J = 2,1 Hz); 8,3 (dd, 1 H, J = 8,82, 2,16 Hz); 8,2 (dd, 1 H, J = 8,58, 2,01 Hz); 7,2 (d, 1 H, J = 8,88 Hz); 6,96 (d, 1 H, J = 8,85 Hz); 4,7 - 4,62 (m, 1 H); 4,16 (t, 2H, J = 6,39 Hz); 1,94 - 1,84 (m, 2H);

1,42 (d, 6H, J = 6,03 Hz); 1,08 (t, 3H, J = 7,35 Hz).

Etapa C: 2-Yodo-4-(5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 77 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,65 (d, 1 H, J = 2,16 Hz); 8,47 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,3 (dd, 1 H, J = 8,82, 2,19 Hz); 8,03 (dd, 1 H, J = 8,49, 2,01 Hz); 7,21 (d, 1 H, J = 8,88 Hz); 7,08 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 4,17 (t, 2H, J = 6,39 Hz); 1,96 - 1,84 (m, 2H); 1,09 (t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa D: 2,2-dimetil-5-(5-(5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 54 %, en forma de un sólido de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,68 (d, 1 H, J = 2,16 Hz); 8,35 - 8,31 (m, 2H); 8,06 (dd, 1 H, J = 8,64, 1,71 Hz); 7,54 (d, 1 H, J = 8,64 Hz); 7,21 (d, 1 H, J = 8,97 Hz); 6,76 (s, 1 H); 5,33 (s, 1 H); 4,3 - 3,95 (m, 6H); 2,41 - 1,87 (m, 2H); 1,58 - 1,21 (m, 15H); 1,09 (t, 3H, J = 7,44 Hz).

Etapa E: 2-Amino-2-(5-(5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 49 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,6 (s, 1 H); 8,37 (d, 1 H, J = 8,37 Hz); 8,31 (s, 1 H); 7,94 (d, 1 H, J = 8,52 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 8,52 Hz); 7,59 (d, 1 H, J = 8,82 Hz); 6,91 (s, 1 H); 4,87 (a, 2H); 4,23 (t, 2H, J = 5,82 Hz); 3,67 (d, 2H, J = 10,05 Hz); 3,58 (d, 2H, J = 9,96 Hz); 1,78 - 1,71 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, J = 7,26 Hz).

Ejemplo 49

5-(3-(2-(2-Amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-propoxibenzonitrilo

Etapa A: Ácido 3-ciano-4-propoxibenzoico: A una solución agitada de 3-bromo-4-propoxibenzaldehído (0,6 g, 2,47 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió CuCN (0,67 g; 7,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con EtOAc (50 ml) y HCl 1 M (10 ml) y se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar 5-formil-2-propoxibenzonitrilo (0,41 g; 88 %), en forma de un aceite de color amarillo ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,87 (s, 1H); 8,07 (d, 1 H, J = 1,95 Hz); 8,03 (dd, 1 H, J = 8,67, 2,1 Hz); 7,06 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 4,13 (t, 2H, J = 6,45 Hz); 1,97 - 1,85 (m, 2H); 1,1 (t, 3H, J = 7,35 Hz). El benzaldehído anterior se oxidó a través de un procedimiento similar como se ha descrito en el Ejemplo 47 Etapa A, para dar el compuesto del título (0,29 g; 68 %), en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,3 (d, 1 H, J = 1,71 Hz); 8,23 (dd, 1 H, J = 8,88, 2,1 Hz); 7,00 (d, 1 H, J = 7,62 Hz); 4,12 (t, 2H, J = 6,48 Hz); 1,97 - 1,85 (m, 2H); 1,09 (t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa B: 5-(3-(3-Yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-propoxi benzonitrilo: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 57 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,55 (d, 1 H, J = 2,1 Hz); 8,4 (d, 1 H, J = 2,1 Hz); 8,31 (dd, 1 H, J = 8,85, 2,16 Hz); 8,04 (dd, 1 H, J = 8,61, 2,1 Hz); 7,09 (d, 1 H, J = 8,94 Hz); 6,88 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 4,7 - 4,6 (m, 1 H); 4,14 (t, 2H, J = 6,48 Hz); 1,98 - 1,87 (m, 2H); 1,42 (d, 6H, J = 6,06 Hz); 1,18(t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa C: 5-(3-(4-Hidroxi-3-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-propoxi benzonitrilo: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 5-(3-cloro-4-propoxifenil)-3-(3-yodo-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol en el Ejemplo 36, Etapa C, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 74 %, en forma de un sólido cremoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,46 (d, 1H, J = 1,95 Hz); 8,4 (d, 1H, J = 2,13 Hz); 8,31 (dd, 1 H, J = 8,88, 2,19 Hz); 8,02 (dd, 1 H, J = 8,49, 1,68 Hz); 7,1 (d, 1 H, J = 8,94 Hz); 7,09 (d, 1 H, J = 8,49 Hz); 5,64 (s a, 1 H); 4,12 (t, 2H, J = 6,48 Hz); 2,02 - 1,86 (m, 2H); 1,1 (t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa D: terc-butil 5-(5-(5-(3-ciano-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato: Cuando el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 44 %, en forma de una pasta de color pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,42 (d, 1H, J = 2,16 Hz); 8,34 (dd, 1 H, J = 6,63, 2,19 Hz); 8,06 (dd, 1 H, J = 8,61, 1,71 Hz); 7,99 (a, 1 H); 7,52 (d, 1 H, J = 8,58 Hz); 7,1 (d, 1 H, J = 8,94 Hz); 6,76 (s, 1 H); 5,33 (s, 1 H); 4,26 (t, 4H, J = 11,4 Hz); 4,15 (t, 2H, J = 11,4 Hz); 4,15 (t, 2H, J = 6,48 Hz); 2,02 - 1,87 (m, 2H); 1,56 - 1,38 (m, 15H); 1,1 (t, 3H, J = 7,38 Hz).

Etapa E: 5-(3-(2-(2-Amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-propoxi benzonitrilo: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (obtenido en forma de un producto en bruto a través de un proceso como se ha descrito en el Ejemplo 36, Etapa D) en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 29 %, en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,49 (d, 1 H, J = 2,22 Hz); 8,39 (dd, 1 H, J = 8,91, 2,22 Hz); 8,28 (d, 1 H, J = 1,41 Hz); 7,93 (dd, 1 H, J = 8,55, 1,71 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 8,58 Hz); 7,48 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 6,89 (s, 1 H); 4,78 (a, 2H); 4,22 (t, 2H, J = 6,42 Hz); 3,68 - 3,52 (m, 4H); 1,84 - 1,73 (m, 2H); 1,0(t, 3H, J = 7,41 Hz).

Ejemplo Comparativo 50

2-Amino-2-(5-(5-(3-bromo-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: Ácido 3-bromo-4-propoxibenzoico: Se oxidó 3-bromo-4-propoxibenzaldehído por $KMnO_4$, de acuerdo con el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 47, Etapa A, para dar el compuesto del título en 96 %, en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 0,98 (t, 3H, J = 7,32 Hz); 1,68 - 1,79 (m, 2H); 4,06 (t, 2H, J = 6,39 Hz); 7,14 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,87 (dd, 1 H, J = 2,07, 8,61 Hz); 8,01 (d, 1 H, J = 2,04 Hz); 11,2 (s ancho, 1 H).

Etapa B: 4-(5-(3-Bromo-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por ácido 3-cloro-4-propoxibenzoico en el Ejemplo 36, Etapa B, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 70 %, en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,47 (s, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,08 (d, 1 H, J = 9,09 Hz); 8,03 (d, 1 H, J = 8,79 Hz); 7,7 (d, 1 H, J = 8,55 Hz); 6,98 (d, 1 H, J = 8,67 Hz); 4,08 (t, 2H, J = 6,39 Hz); 1,96 - 1,84 (m, 2H); 1,1 (t, 3H, J = 7,35 Hz).

Etapa C: 5-(5-(5-(3-bromo-4-propoxi-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il-carbamato de terc-butilo: Cuando con el producto de la Etapa C se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 98 %, en forma de una pasta de color pálido.

Etapa D: 2-Amino-2-(5-(5-(3-bromo-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa C está sustituido por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 10 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (CD_3OD) 8,32 (a, 2H); 8,1 (d, 1 H, J = 8,46 Hz); 8,00 (d, 1 H, J = 8,52 Hz); 7,59 (d, 1 H, J = 8,61 Hz); 7,18 (d, 1 H, J = 8,58 Hz); 6,91 (s, 1 H); 4,1 (t, 2H, J = 6,06 Hz); 3,91 (d, 2H, J = 10,98 Hz); 3,03 (d, 2H, J = 10,95 Hz); 3,32 (a, 2H); 1,9 - 1,8 (m, 2H); 1,1 (t, 3H, J = 7,35 Hz).

Ejemplo Comparativo 51

2-Amino-2-(5-octilbenzo[b]tiofen-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 2-Yodo-4-octilanilina: A una mezcla agitada de 4-octil anilina (0,33 g, 1,6 mmol) y H_2O_2 (30 %, 0,5 ml) en CH_3OH (1,5 ml) se le añadió I_2 (0,2 g, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se diluyó hasta 10 ml con CH_2Cl_2, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,46 g, 86 %) en forma de una pasta de color amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,44 (d, 1 H, J = 1,83 Hz); 6,93 (dd, 1 H, J = 8,07, 1,86 Hz); 6,65 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 4,1 (a, 2H); 2,43 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 1,54 - 1,49 (m, 2H); 1,26 (a, 10H); 0,87 (t, 3H, J = 6,39 Hz).

Etapa B: 2-Yodo-4-octilbencenotiol: A una mezcla agitada del producto de la Etapa A (0,4 g; 1,21 mmol) en HCl al 35 % (0,2 ml) se le añadió una solución enfriada con hielo de $NaNO_2$ (0,1 g, 1,3 mmol) en H_2O (1 ml) a 0 ºC seguido de una solución de K-etilxantato, preparada recientemente por agitación rápida de una mezcla de KOH (0,085 g, 1,5 mmol) y CS_2 (0,173 g, 1,5 mmol) en una mezcla de EtOH y H_2O (1 ml:1,5 ml) durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 55 ºC, después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó hasta 20 ml con EtOH y se añadió KOH (0,5 g, 3,62 mmol). Esto se agitó durante 5 h a reflujo y la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trató con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por FCC (SiO_2; hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,1 g, 24 %), en forma de una pasta de color amarillo, que se usó tal cual en la siguiente etapa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,75 (a, 1 H); 7,28 (d, 1 H, J = 7,95 Hz); 7,00 (dd, 1 H, J = 7,95, 2,0 Hz); 7,02 (s, 1 H); 2,51 - 2,45 (m, 2H); 1,53 (a, 2H); 1,25 (a, 10H); 0,86 (t, 3H, J = 6,42 Hz).

Etapa C: 2,2-dimetil-5-(5-octilbenzo[b]tiofen-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc-butilo.* Cuando con el producto de la Etapa B se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 24 %, en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,65 (d, 1 H, J = 8,16 Hz); 7,47 (s, 1 H); 7,1 (d, 1 H, J = 6,18 Hz); 7,1 (s, 1H); 5,44 (a, 1 H); 4,16 (a, 4H); 2,66 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 1,6 - 1,1 (m, 27 H); 0,86 (t, 3H, J = 6,18 Hz).

Etapa D: 2-Amino-2-(5-octilbenzo[b]tiofen-2-il)propano-1,3-diol: Cuando 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano -5-ilcarbamato de *terc*-butilo se reemplazó con el producto de la Etapa C, procedimiento similar, como se ha descrito en el Ejemplo 36, Etapa E, dio el compuesto del título (0,008 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (CD_3OD) 7,74 (d, 1 H, J = 8,28 Hz); 7,6 (s, 1 H); 7,4 (s, 1 H); 7,2 (dd, 2H, J = 8,34, 1,59 Hz); 4,0 (d, 2H, J = 11,46 Hz); 3,94 (d, 2H, J = 11,46 Hz); 2,7 (t, 2H, J = 7,53 Hz); 1,64 (a, 2H); 1,34 - 1,26 (a, 10H); 0,85 (t, 3H, J = 4,8 Hz).

Ejemplo Comparativo 52

2-Amino-2-(5-octilbenzofuran-2-il)propano-1,3-diol

Etapa A: 2-Yodo-4-octilfenol: Una mezcla de 4-octil fenol (0,15 g, 0,73 mmol), CF_3CO_2Ag (0,25 g, 1 mmol) y I_2 (0,185 g, 0,73 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó durante 0,5 h a 0 ºC, después durante 0,5 h a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con CH_2Cl_2 (30 ml). Los filtrados se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (0,21 g, 87 %) en forma de un aceite de color beige. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,32 (d, 1 H, J = 8,34 Hz); 7,28 (d, 1 H, J = 1,26 Hz); 6,98 (dd, 1 H, 8,37, 1,71 Hz); 6,62 (s, 1 H); 4,69 (t, 2H, J = 5,88 Hz); 3,62 - 3,38 (m, 4H); 2,59 (t, 2H, J = 7,29 Hz); 1,56 - 1,51 (m, 2H); 1,34 - 1,2 (m, 10H); 0,81 (t, 3H, J = 6,48 Hz).

Etapa B: 2,2-dimetil-5-(5-octilbenzofuran-2-il)-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de terc-butilo: Cuando con el producto de la Etapa A se sustituyó por 4-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-yodofenol en el Ejemplo 36, Etapa D, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 53 %, en forma de una pasta de color amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,33 (d, 1 H, J = 6,27 Hz); 7,32 (s, 1 H); 7,01 (dd, 1 H, J = 8,4, 1,71 Hz); 6,59 (s, 1 H); 5,3 (s, 1 H); 4,17 (s, 4H); 2,64 (t, 2H, J = 7,77 Hz); 1,62 - 1,24 (m, 27H); 0,86 (t, 3H, J = 6,42 Hz).

Etapa C: 2-Amino-2-(5-octilbenzofuran-2-il)propano-1,3-diol: Cuando el producto de la Etapa B se sustituyó por 5-(5-(5-(3-cloro-4-propoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 36, Etapa E, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 51 %, en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 7,44 (d, 1H, J = 1,98 Hz); 7,0 (dd, 1 H, J = 8,28, 1,98 Hz); 6,87 (d, 1 H, J = 8,22 Hz); 5,11 (s, 1 H); 2,47 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 1,56 - 1,51 (m, 2H); 1,27 - 1,26 (m, 10H); 0,87 (t, 3H, J = 6,45 Hz).

Ejemplo Comparativo 53

Ácido 2-(4-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-carboxamido)acético

Etapa A: N-Hidroxi-1H-indolo-4-carboximidamida: Una mezcla de 4-cianoindol (0,64 g; 4,5 mmol), HCl x H_2NOH (1,1 g; 15,8 mmol), y Na_2CO_3 (0,79 g; 7,43 mmol) en H_2O (8 ml) y EtOH (2 ml) se agitó suavemente durante 15 min y después se calentó a reflujo durante 6 h en una atmósfera de N_2. Después del enfriamiento, la mayor parte del EtOH se retiró a presión reducida y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0,74 g; 94 %), en forma de una espuma cremosa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6 + $CDCl_3$ + CD_3OD) 7,4 - 7,3 (m, 1 H); 7,2 - 7,12 (m, 2H); 7,01 (t, 1 H, J = 7,8 Hz); 6,74 (d, 1 H, J = 3,1 Hz); 3,68 (HDO); 1,71 (s ancho, H_2O).

Etapa B: 5-(3,4-dietoxifenil)-3-(1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol A una solución de ácido 3,4-dietoxibenzoico (0,11 g; 0,52 mmol), y el producto de la Etapa A (0,09 g; 0,51 mmol) en THF anhidro (2 ml), se le añadió PyBroP (0,25 g; 0,54 mmol) seguido de DIPEA (0,21 ml; 1,22 mmol), con agitación, a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. Después de 2 h de agitación, la mezcla se diluyó hasta 15 ml con EtOAc, se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se suspendió en tolueno anhidro (10 ml). A esto se le añadió TBAF 1 M en THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de N_2, se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se lavó con H_2O (5 ml) y el sólido se purificó por FCC (SiO_2; CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,06 g; 34 %) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,42 (s, 1 H); 8,06 (dd, 1 H, J = 2, 8,4 Hz); 7,83 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 7,74 (d, 1 H, J = 2 Hz); 7,54 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 7,37 - 7,31 (m, 3H); 6,98 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 4,26 - 4,16 (m, 4H); 1,5 (m, 6H).

Etapa C: 5-(3,4-Dietoxifenil)-3-(indolin-4-il)-1,2,4-oxadiazol: A una solución del producto de la Etapa B (0,06 g; 0,172 mmol) en BH_3 1 M en THF (0,35 ml; 0,35 mmol) se le añadió gota a gota TFA (0,4 ml) a 0 ºC con agitación. Después de que se completase la adición (~5 min), la reacción se interrumpió con H_2O (0,5 ml) y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó hasta 10 ml con EtOAc, se lavó con NaOH al 10 % (2 x 2 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0,026 g; 43 %) en forma de una espuma cremosa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 7,78 (dd, 1 H, J = 1,9, 7,2 Hz); 7,68 (d, 1 H, J = 1,9 Hz); 7,52 (d, 1 H, J = 7,2 Hz); 7,17 (t, 1 H, J = 7,7); 6,97 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 6,75 (d, 1 H, J = 7,7 Hz); 4,19 (m, 4H); 3,65 (t, 2H, J = 8,9 Hz); 3,45 (tr, 2H, J = 8,9 Hz); 1,7 (s ancho, 1 H + H_2O); 1,49 (m, 6H).

Etapa D: 2-(4-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-carboxamido)acetato de etilo: Cuando el producto de la Etapa E se sustituyó por n-octilanilina e isocianatoacetato de etilo se sustituyó por 3-isocianatopropionato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa A, el proceso similar proporcionó el compuesto del título en 61 %, en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,11 (d, 1 H, J = 7,4 Hz); 7,78 (dd, 2H, J = 2, 7,1 Hz); 7,67 (d, 1 H, J = 2 Hz); 7,31 (t, 1 H, J = 8 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 5,13 (t, 1 H, J = 5,1 Hz); 4,28 - 4,04 (m, 10 H); 3,61 (t, 1 H, J - 8,6 Hz); 1,52 - 1,47 (m, 6H); 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz);

Etapa E: Ácido 2-(4-(5-(3,4-Dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-carboxamido)acético: Cuando el producto de la Etapa D se sustituyó por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 75 %. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,03 (d, 1 H, J = 9 Hz); 7,73 (dd, 1 H, J = 2, 8 Hz); 7,61 - 7,59 (m, 2H); 7,29 (t, 1 H, J = 7,9 Hz); 7,17 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); 7,09 (m

ancho, 1 H); 4,17 - 4,0 (m, 4H); 3,98 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 3,74 (d, 2H, J = 5,2 Hz); 3,47 (t, 2H, J = 9 Hz); 1,38 - 1,32 (m, 6H).

Ejemplo Comparativo 54

Ácido 3-(4-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-carboxamido)propanoico

Etapa A: 3-(4-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-carboxamido)propanoato de etilo: Cuando el producto del Ejemplo 16 Etapa C se sustituyó por n-octilanilina en el Ejemplo 11, Etapa A el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 52 %. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,1 (d, 1 H, J = 9 Hz); 7,79 - 7,75 (m, 2H); 7,67 (d, 1 H, J = 2 Hz); 7,31 (t, 1 H, J = 8 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 5,38 (tr, 1 H, J = 5,7 Hz); 4,24 - 4,12 (m, 6H); 3,98 (t, 2H, J = 8,6 Hz); 3,63 - 3,55 (m, 4H); 2,61 (t, 2H, J = 5,9 Hz); 1,27 (t, 3H, J = 9 Hz);
Etapa B: Ácido 3-(4-(5-(3,4-Dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-carboxamido)propanoico: Cuando el producto de la Etapa A se sustituyó por 3-(3-(4-octilfenil)ureido)propanoato de etilo en el Ejemplo 11, Etapa B el proceso idéntico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 61 %. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 8,03 (d, 1 H, J = 9 Hz); 7,72 (dd, 1 H, J = 1,9, 8,4 Hz): 7,59 - 7,56 (m, 2H); 7,27 (t, 1 H, J = 7,9 Hz); 7,16 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); 6,76 (t, 1 H, J = 5,3 Hz); 4,04 - 4,16 (m, 4H); 3,92 (t, 2H, J = 8,6 Hz); 3,43 (tr, 2H, J = 8,4 Hz); 3,36 - 3,28 (m, 2H + H_2O); 2,48 - 2,42 (m, 2H); 1,37 - 1,32 (m, 6H).

Ejemplo 55

Evaluación de la actividad de receptores de S1P

Se evaluaron compuestos seleccionados de los ejemplos en Millipore Corporation, EE. UU. usando receptor S1 P1; Ensayo de unión a [^{35}S]-GTPgamaS. Se llevó a cabo un ensayo de unión a [^{35}S]-GTPgamaS en Millipore por el Servicio de Laboratorio a Medida GPCR Profiler™, Temecula, CA, Millipore, Inc. para controlar la selectividad agonista dependiente de la dosis para los ejemplos seleccionados frente a los receptores S1P1. El ensayo se llevó a cabo con compuestos de muestra sometidos a una curva de ocho puntos cuádruple de respuesta a la dosis con una concentración de partida de 10 µM. La selectividad se determinó tras la adición inicial de los compuestos seguida de una incubación de 30 minutos a 30°C. Después de la incubación de los compuestos, se determinó la [^{35}S]-GTPgamaS unida mediante filtración y recuento de centelleo. Se determinaron los valores de porcentaje de activación e inhibición en relación al agonista de referencia en S1P1 y se muestran en la tabla 10.

De manera independiente, se evaluaron compuestos seleccionados respecto de su actividad agonista de S1P1 y S1P3. El sistema de ensayo de S1P1 fue unión a GTPgamma-S35 en membranas de células CHO K1, que expresan el receptor S1P1 humano. El sistema de ensayo de S1P3 fue movilización de calcio en células CHO K1 que expresan el receptor S1P3 humano. No hubo respuesta de fondo significativa a S1P en las células CHO K1 en cualquiera de los dos ensayos. Los compuestos se probaron inicialmente a una concentración de 10 µM. Se usaron aquellos compuestos con una eficacia significativa ($E_{máx}$ > 0,15 en relación a S1P) en cualquiera de los dos receptores para generar curvas de concentración-efecto (de respuesta a la dosis) en ese receptor. Estos análisis proporcionaron la eficacia ($E_{máx}$) y la potencia (CE_{50}) de los compuestos en relación a S1P, mostradas en la tabla 10.
Tabla 10: Datos agonistas de S1 P1 (% de activación) de algunos de los compuestos de fórmula (I):

Entrada n.º	Ejemplo	CE_{50}(µM) S1P1	Eficacia (% del máximo)
1	3	0,29	102,5
2	9	1,63	88
3	11	0,46	96
4	13	3,21	58
5	17	1,76	97
6	19	5,99	130
7	27	0,6	127
8	29	0,2	102
9	32	0,06	107
10	33	0,14	97

El ensayo de unión de [35S]-GTP S para la actividad de receptor de S1 P1 se llevó a cabo en la University of Virginia tal como se describe por Clemens J.J., et al; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003 (13) 3401 - 3404.

Tabla 11

Entrada	Ejemplo n.º	$CE_{50}S_1P_1$/ $CE_{50}S_1P$	Eficacia (% del máximo)	CE_{50}(M) S_1P_3/ $CE_{50}S_1P$	Eficacia (% del máximo)
1	36	4,19	1,01	NA	ND
2	37	160	0,4	NA	ND
3	38	28,71	0,74	NA	ND

Entrada	Ejemplo n.º	$CE_{50}S_1P_1$/ $CE_{50}S_1P$	Eficacia (% del máximo)	CE_{50}(M) S_1P_3/ $CE_{50}S_1P$	Eficacia (% del máximo)
4	39	305	0,16	NA	ND
5	40	4,75	1,06	1673	0,73

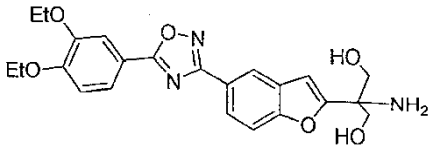
Ejemplo 56

Ensayo de linfopenia

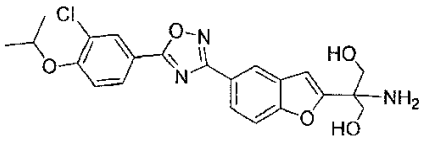
El estudio se llevó a cabo en vivoPharm Pty Ltd, Adelaida, Australia, para determinar la capacidad de los compuestos de la invención para inducir linfopenia en ratones BALB/c hembras. En el día 9, los ratones BALB/c hembra recibieron una sola administración i.p. de compuesto de ensayo y se recogió sangre mediante punción cardíaca a las 6 o 24 horas después de la administración. El tratamiento con 3 mg/kg de ejemplo 40 demostró reducir los recuentos de linfocitos tanto a las 6 como a las 24 h, en comparación con los animales no tratados (figura 1.1). No se observaron cambios en otros parámetros hematológicos.

REIVINDICACIONES

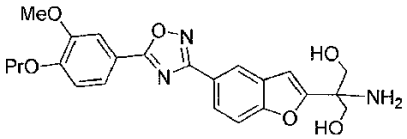
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



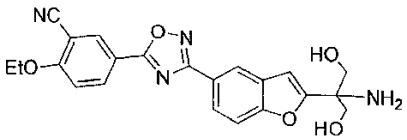
2-amino-2-(5-(5-(3,4-dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



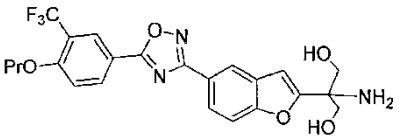
2-amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



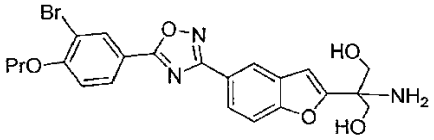
2-amino-2-(5-(5-(3-metoxi-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



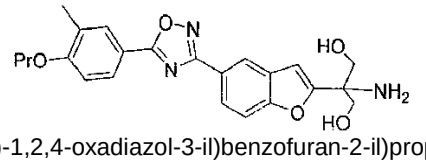
5-(3-(2-(2-amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-etoxibenzonitrilo.



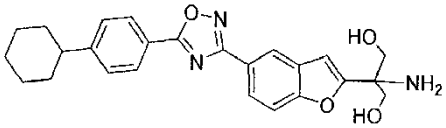
2-amino-2-(5-(5-(4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



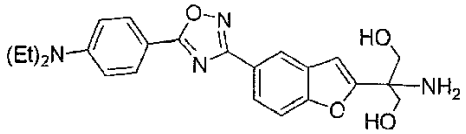
2-amino-2-(5-(5-(3-bromo-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



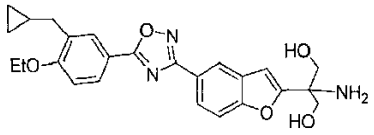
2-amino-2-(5-(5-(3-metil-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



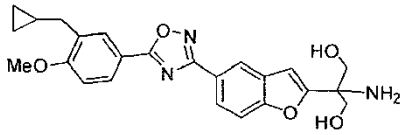
2-amino-2-(5-(5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



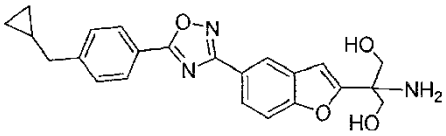
2-amino-2-(5-(5-(4-(dietilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



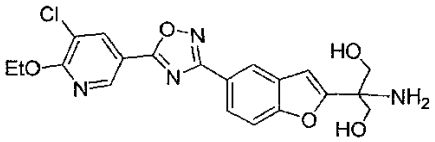
2-amino-2-(5-(5-(3-(ciclopropilmetil)-4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



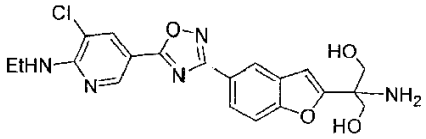
2-amino-2-(5-(5-(3-(ciclopropilmetil)-4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



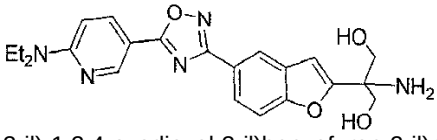
2-amino-2-(5-(5-(4-(ciclopropilmetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



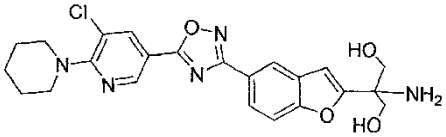
2-amino-2-(5-(5-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



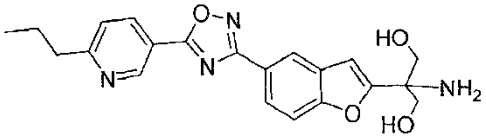
2-amino-2-(5-(5-(5-cloro-6-(etilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



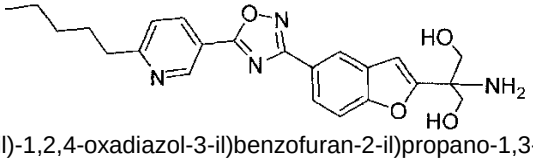
2-amino-2-(5-(5-(6-(dietilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



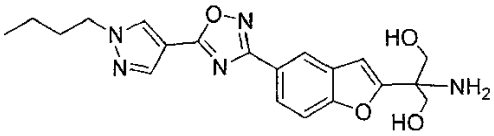
2-amino-2-(5-(5-(5-cloro-6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



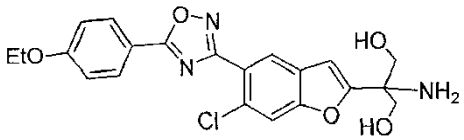
2-amino-2-(5-(5-(6-propilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



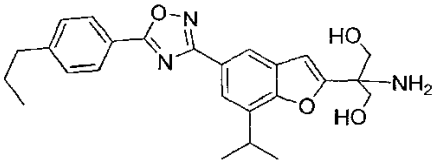
2-amino-2-(5-(5-(6-pentilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



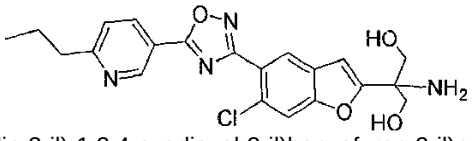
2-amino-2-(5-(5-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



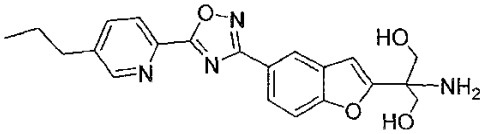
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



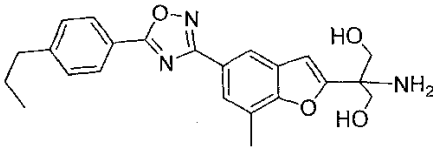
2-amino-2-(7-isopropil-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



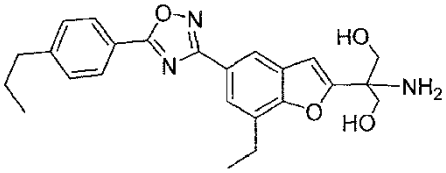
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(6-propilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



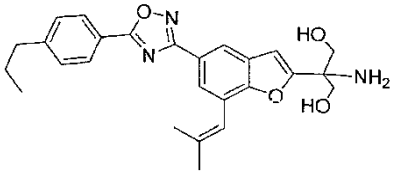
2-amino-2-(5-(5-(5-propilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



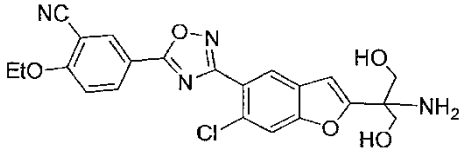
2-amino-2-(7-metil-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



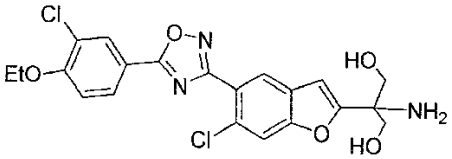
2-amino-2-(7-etil-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



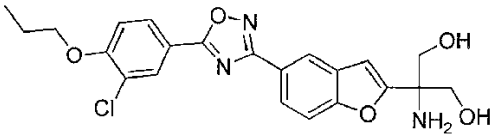
2-amino-2-(7-(2-metilprop-1-enil)-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



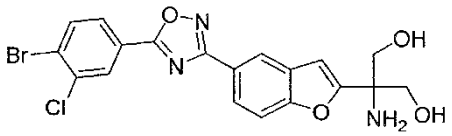
5-(3-(2-(2-amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-clorobenzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-etoxibenzonitrilo



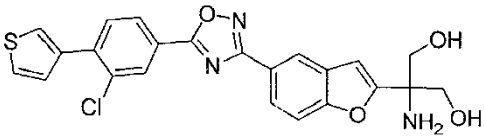
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(3-cloro-4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



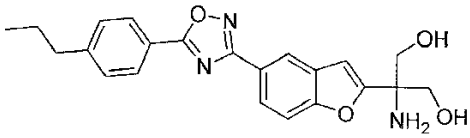
2-amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



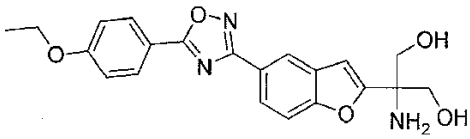
2-amino-2-(5-(5-(4-bromo-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



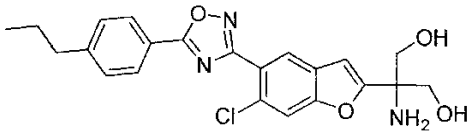
2-amino-2-(5-(5-(3-cloro-4-(tiofen-3-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



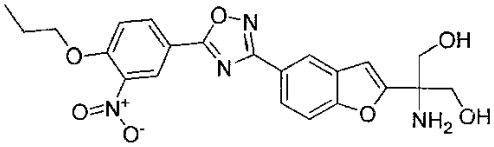
2-amino-2-(5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



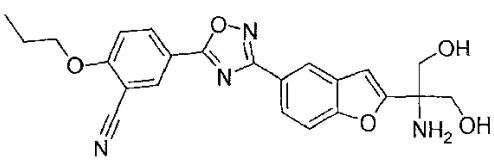
2-amino-2-(5-(5-(4-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



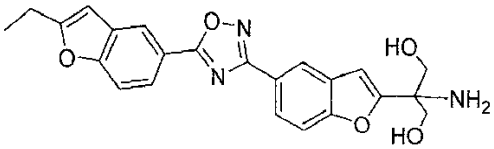
2-amino-2-(6-cloro-5-(5-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



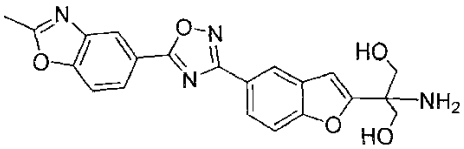
2-amino-2-(5-(5-(3-nitro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol,



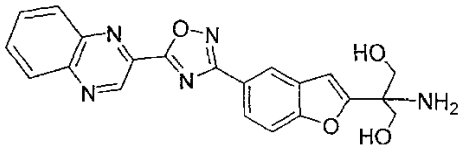
5-(3-(2-(2-amino-1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-propoxibenzonitrilo,



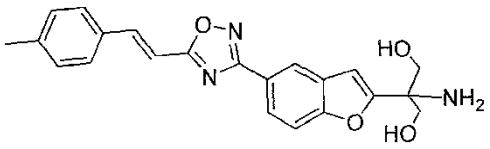
2-amino-2-(5-(5-(2-etilbenzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



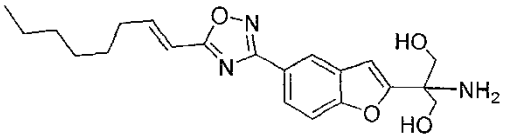
2-amino-2-(5-(5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



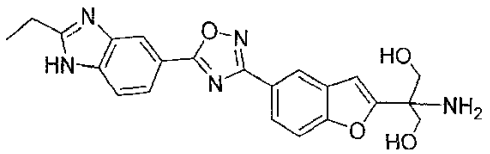
2-amino-2-(5-(5-(quinoxalin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



(*E*)-2-amino-2-(5-(5-(4-metilestiril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



(*E*)-2-amino-2-(5-(5-(oct-1-enil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol



2-amino-2-(5-(5-(2-etil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-2-il)propano-1,3-diol.

2. Al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas o sales fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces o mezclas de las mismas en cualquier proporción, para uso en el tratamiento de una enfermedad.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de septicemia, ictus, epilepsia, enfermedad autoinmunitaria o infección, o para su uso en el tratamiento y/o inmunoterapia del cáncer, tumores sólidos, trastornos hematológicos, infecciones, trastornos mediados por la inmunología e inmunidad, dolor, enfermedad/lesión vascular, cardiovascular, hepática, patologías/lesión pulmonar, hipoxia y/o rechazo de aloinjerto o autoinjerto.

4. Una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas y/o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad mediada por inmunidad es una enfermedad inflamatoria.

7. Al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas y/o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción, para su uso en la movilización de células progenitoras/madre para la regeneración de tejidos y/u órganos.

8. Al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o isotópicas y/o sales o mezclas del mismo fisiológicamente tolerables y/o terapéuticamente eficaces en cualquier proporción, para su uso en el refuerzo de la acción de la inmunización y/o vacunación.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 6 en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, en el que el compuesto está en combinación con un adyuvante.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el adyuvante se selecciona entre el grupo que consiste en ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, azatioprina, ciclofosfamida, dexametasona, flunisolida, prednisolona, prednisona, amcinonida, desonida, metilprednisolona, triamcinolona y alclometasona.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el tratamiento de una infección o del cáncer, en el que el compuesto está en combinación con un adyuvante.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el adyuvante se selecciona entre el grupo que consiste en agentes anticáncer, antivíricos, antibacterianos, antifúngicos y anti-patógenos.

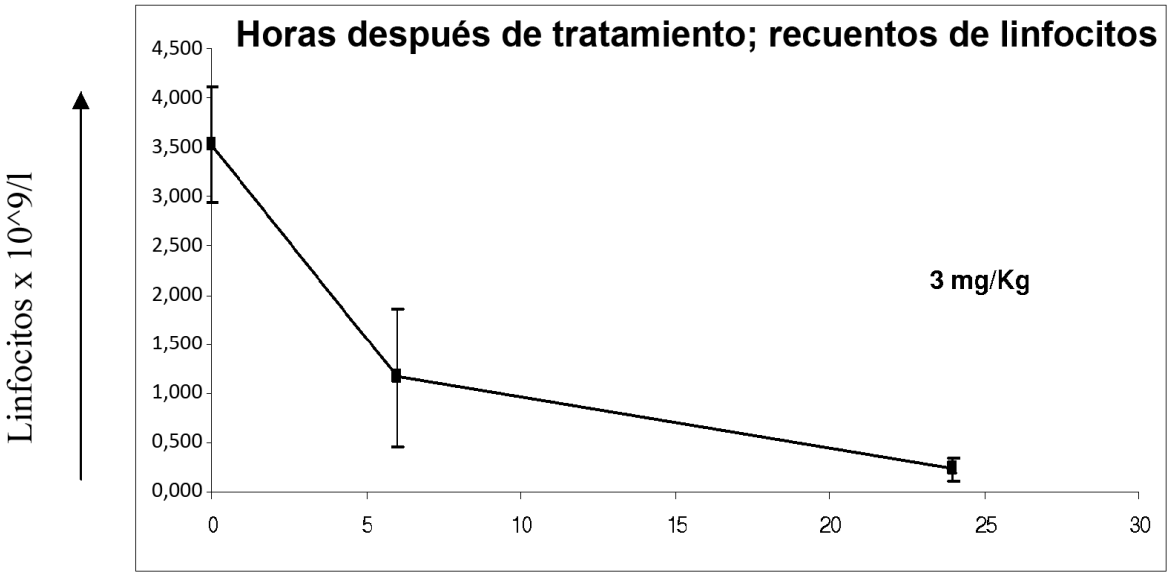

Linfocitos x 10^9/l
Horas después de tratamiento; recuentos de linfocitos
4,500
4,000
3,500
3,000
2,500
2,000
1,500
1,000
0,500
0,000
0
5
10
15
20
25
30
3 mg/Kg

Figura: 1