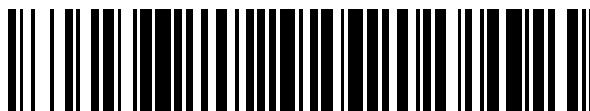


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 132**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 205/04</b>	(2006.01) <b>A61P 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/397</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/445</b>	(2006.01) <b>A61P 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4523</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/453</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01) <b>C07D 207/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01) <b>C07D 207/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01) <b>C07D 211/48</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 16002350 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3150577**

54 Título: **Derivado de fenilo**

30 Prioridad:

**29.09.2011 JP 2011213987**

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

**08.11.2018**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**NAGANAWA, ATSUSHI;  
KUSUMI, KENSUKE;  
OTSUKI, KAZUHIRO;  
SEKIGUCHI, TETSUYA;  
KAKUUCHI, AKITO;  
SHINOZAKI, KOJI;  
YAMAMOTO, HIROSHI y  
NONAKA, SHIGEYUKI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 689 132 T3**

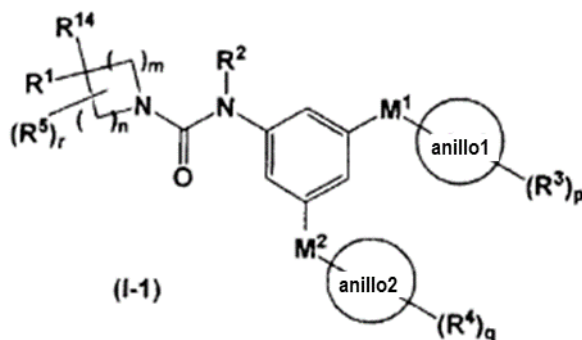
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivado de fenilo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I-1):



10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados como se describe a continuación en el presente documento, y una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo (a partir de ahora en el presente documento abreviado algunas veces como el presente compuesto).

15 **Técnica anterior**

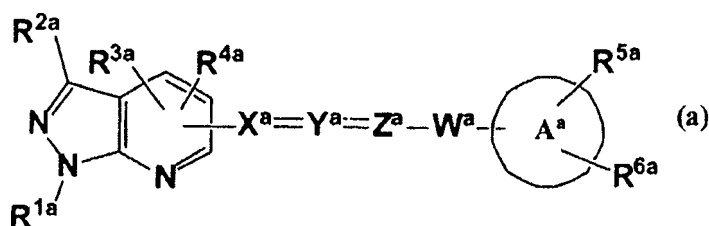
Esfingosina-1-fosfato [(2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxiocetadeca-4-enil-1-fosfato; [a partir de ahora abreviado algunas veces como S1P] es un lípido que se sintetiza mediante renovación metabólica de esfingolípidos o acción extracelular de esfingosina quinazas secretoras. Se ha propuesto que este lípido actúa como un transmisor intercelular y como un transmisor secundario intracelular. El Documento no de patente 2 revisa la biología del receptor S1P1.

25 Con respecto a los receptores S1P<sub>2</sub> (EDG-5/AGR16/H218) entre los receptores S1P, se ha publicado que la expresión fuerte de su ARNm está confirmada en tejidos de corazón, pulmón, estómago e intestino delgado y que la cantidad de expresión de su ARNm en las células de la íntima en un modelo en ratones de una lesión del globo carotideo, que son el modelo de la arterioesclerosis coronaria, está significativamente disminuida en comparación con la de las células de la íntima (véase el Documento de patente 1).

30 Se notifica también que los receptores S1P (particularmente los receptores S1P<sub>2</sub>) están implicados en la hipertensión portal, el asma y similares (véase el Documento no de patente 1). Se sabe también que los receptores están implicados en la expresión de los factores de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) asociados con el inicio de la fibrosis, cáncer y similares (véase el Documento no de patente 2).

35 Se conocen los siguientes compuestos como la técnica relacionada de la presente invención.

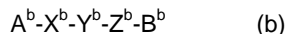
Como los compuestos que tienen actividad antagonista de S1P<sub>2</sub>, compuestos de pirazopiridina o sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula (a):



40 donde R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> representan un grupo alquilo C1-8 y similares; R<sup>4a</sup> representa un átomo de hidrógeno y similares; R<sup>5a</sup> y R<sup>6a</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-8, un grupo alcoxi C1-6, un átomo de halógeno y similares; X<sup>a</sup> representa -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- y similares; Y<sup>a</sup> representa -NH- y similares; Z<sup>a</sup> representa -CO- y similares; W<sup>a</sup> representa -NH- y similares; y el anillo A<sup>a</sup> representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo y similares (las definiciones de los grupos respectivos están resumidas), se ha divulgado que actúan específicamente sobre receptores S1P<sub>2</sub> y son útiles como agentes terapéuticos para la fibrosis (véase

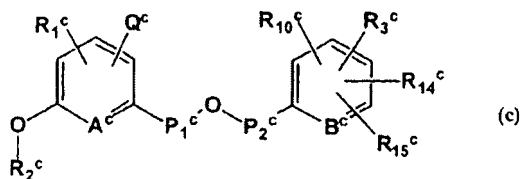
Documento de patente 2).

Los compuestos conocidos que tienen actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> incluyen también compuestos que tienen un esqueleto de piperidina representado por la fórmula (b):



en la que A<sup>b</sup> representa un grupo cíclico que puede contener un sustituyente; X<sup>b</sup> representa un único enlace o un separador que tiene 1 a 3 átomos en la cadena principal; Y<sup>b</sup> representa un único enlace o un separador que tiene 1 a 3 átomos en la cadena principal; Z<sup>b</sup> es un único enlace o un separador que tiene 1 a 3 átomos en la cadena principal; y B<sup>b</sup> representa un grupo cíclico que puede contener un sustituyente (véase el Documento de Patente 3) y los compuestos que tienen un esqueleto de azetidina (véase el Documento de Patente 4).

Mientras tanto, como los compuestos que tienen un esqueleto de benceno sustituido con dos grupos cíclicos, los compuestos representados por la fórmula (c):



en la que P<sub>1</sub><sup>c</sup> y P<sub>2</sub><sup>c</sup> representan independientemente un enlace o un alquilo C<sub>1-3</sub>; A<sup>c</sup> representa CH o N; B<sup>c</sup> representa CH o N; R<sub>1</sub><sup>c</sup> representa a hidrógeno, un amino, -NR<sub>4</sub><sup>c</sup>-CO-Z<sup>c</sup>R<sub>9</sub><sup>c</sup>R<sub>13</sub><sup>c</sup> y similares; R<sub>3</sub><sup>c</sup> representa -C(NR<sub>17</sub><sup>c</sup>)NH<sub>2</sub> o cuando A<sup>c</sup> es CH, R<sub>3</sub><sup>c</sup> representa también un aminoalquilo C<sub>1-7</sub>; R<sub>10</sub><sup>c</sup>, R<sub>14</sub><sup>c</sup> y R<sub>15</sub><sup>c</sup> representan independientemente un hidrógeno, un halógeno, un alquilo C<sub>1-7</sub> y similares; Q<sup>c</sup> representa a hidrógeno o a halógeno; R<sub>4</sub><sup>c</sup> representa a hidrógeno o a C<sub>1-7</sub> alquilo; Z<sup>c</sup> es un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 a 12 miembros, que puede ser monocíclico o bicíclico; R<sub>9</sub><sup>c</sup> y R<sub>13</sub><sup>c</sup> representan independientemente un hidrógeno, un halógeno, un alquilo C<sub>1-7</sub> y similares; R<sub>2</sub><sup>c</sup> representa un alquilo C<sub>1-7</sub>, un fenilo que puede estar sustituido y similares; y R<sub>17</sub><sup>c</sup> representa un hidrógeno, -OH, un alcoxi C<sub>1-7</sub> y similares (las definiciones de los grupos respectivos están resumidas), se conocen como inhibidores de matriptasa (véase Documento de patente 5).

Ningún documento de la técnica anterior divulga o sugiere que el compuesto de la invención que contiene dos grupos cíclicos, particularmente grupos fenoxi en posiciones de sustitución específicas han mejorado significativamente la actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> humano.

Documento de patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º H6-234797

Documento de patente 2: WO 01/98301

Documento de patente 3: WO 2004/002531

Documento de patente 4: WO 2005/063704

Documento de patente 5: WO 2010/133748

Documento no de patente 1: Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 320, n.º 3, págs. 754-759, 2004

Documento no de patente 2: Molecular Cancer Research, vol. 6, n.º 10, págs. 1649-1656, 2008

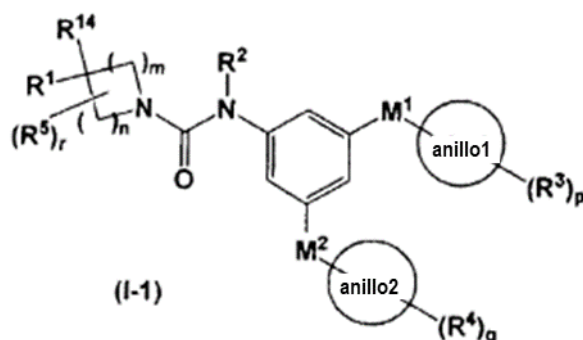
Documento no de patente 2: Current Topics in Medicinal Chemistry, vol. 11, págs. 726-757, 2011

### Divulgación de la invención

El problema de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una actividad antagonista mejorada de S1P<sub>2</sub>.

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios a fin de resolver el anterior problema para encontrar el compuesto que tiene una actividad antagonista mejorada de S1P<sub>2</sub> humano. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que el compuesto que tiene dos grupos cíclicos, particularmente grupos fenoxi, en determinadas posiciones de sustitución, tiene una actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> humano significativamente mejorada en comparación con los compuestos divulgados en el Documento de patente 3, completando de esta forma la presente invención.

Por tanto, el anterior compuesto se resuelve mediante un compuesto representado por la fórmula (I-1):



donde  $R^1$  representa (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s)  $R^{21}$ , (2) un grupo alqueno C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s)  $R^{21}$ , (3) un grupo alquino C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s)  $R^{21}$ , (4) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno, o (5)  $-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ ;

$R^{21}$  representa (1) un átomo de halógeno, (2)  $-\text{OR}^{22}$  (en el que,  $R^{22}$  representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4), (3)  $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  (en el que,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4) o (4) un grupo oxo;

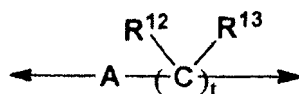
$R^{31}$  y  $R^{32}$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;

$R^2$  representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

$R^3$  y  $R^4$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo hidroxilo, (6)  $-\text{L}-\text{CONR}^6\text{R}^7$ , (7)  $-\text{L}-\text{SO}_2\text{R}^8$  o (8)  $-\text{L}-\text{COOR}^9$ ;

$R^5$  representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

L representa (1) un enlace, (2) un grupo representado por la fórmula:



en el que A representa (1) un enlace o (2) un átomo de oxígeno;  $R^{12}$  y  $R^{13}$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo hidroxilo o (4)  $\text{NH}_2$  o (5)  $R^{12}$  y  $R^{13}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un carbociclo C3-7; y la flecha en el lado derecho se une a  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^8$  o  $-\text{COOR}^9$ , (3) un grupo alqueno C2-4, (4) un grupo alqueno  $-\text{O}-\text{C}2-4$ , (5) un átomo de oxígeno o (6) un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-4 alquilo;

$R^6$  y  $R^7$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo, (5)  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ , (6)  $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ , (7)  $-\text{COR}^{17}$  o (8)  $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ , o  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado que contiene 4 a 7 miembros de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo;

$R^8$  representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4 o (3)  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ;

$R^9$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-8;

$R^{10}$  y  $R^{11}$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3)  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ , (4)  $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ , (5)  $-\text{COR}^{17}$  o (6)  $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ;

el anillo 1 y el anillo 2 representan independientemente cada uno un anillo de benceno, piridina o ciclohexano;

$R^{14}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo hidroxilo;

$R^{15}$  y  $R^{16}$  representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

$R^{17}$  representa (1) un grupo alquilo C1-4 o (2) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

$M^1$  and  $M^2$  representan independientemente cada uno (2)  $-\text{C}(\text{O})-$ , (3)  $-\text{O}-$ , o (5)  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ;

n representa un número entero de 1 a 2;

m representa un número entero de 1 a 2;

p representa un número entero de 0 a 5;

q representa un número entero de 0 a 5;

r representa un número entero de 0 a 4;

t representa un número entero de 1 a 4;

cuando p es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes;

cuando q es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes;

cuando r es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes; y

cuando t es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^{12}$  y  $R^{13}$  pueden ser respectivamente iguales o diferentes; o

una de sus sales;

Se proporciona también el compuesto de la presente invención para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por S1P2 seleccionada entre el grupo que consiste en una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, neuropatía, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico y cáncer.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se muestran en las reivindicaciones dependientes.

El presente compuesto tiene una elevada actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> humano y por tanto es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por S1P<sub>2</sub> tales como enfermedades resultantes de la constricción y la fibrosis vascular.

#### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de un espectro de difracción de rayos X en polvo de un cristal del presente compuesto (Ejemplo A);  
 La Fig. 2 es un diagrama calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de un cristal del presente compuesto (Ejemplo A);  
 La Fig. 3 es un diagrama de un espectro de difracción de rayos X en polvo de un cristal del presente compuesto (Ejemplo B);  
 La Fig. 4 es un diagrama calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de un cristal del presente compuesto (Ejemplo B);  
 La Fig. 5 es un diagrama de un espectro de difracción de rayos X en polvo de un cristal del presente compuesto (Ejemplo C); y  
 La Fig. 6 es un diagrama calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de un cristal del presente compuesto (Ejemplo C).

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describe en detalle a partir de ahora en el presente documento.

El átomo de halógeno, tal como se usa en el presente documento, puede incluir un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El grupo alquilo C1-8 tal como se usa en el presente documento puede incluir grupos alquilo C1-8 lineales o ramificados que pueden incluir, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 1-propilbutilo, 2-metil-3-hexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1-etil-1-metilbutilo, 1-metil-2-etilbutilo, 1-etil-2-metilbutilo, 1-etil-3-metilbutilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,1-dietilpropilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 3-etilpentilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 1-propilpentilo, 2-propilpentilo, 1,5-dimetilhexilo, 1-etil-4-metilpentilo, 1-propil-3-metilbutilo, 1,1-dimetilhexilo, 1-etil-1-metilpentilo o 1,1-dietilbutilo.

El grupo alquilo C1-4 tal como se usa en el presente documento puede incluir grupos alquilo C1-4 lineales o ramificados que pueden incluir, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

El grupo haloalquilo C1-4 tal como se usa en el presente documento puede incluir un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo o un grupo 4-bromobutilo.

El grupo alqueno C2-8 tal como se usa en el presente documento puede incluir grupos alqueno C2-8 lineales o ramificados que pueden incluir, por ejemplo, grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, heptadienilo, octenilo, octadienilo, 2-metilpropen-1-ilo, 2-etil-1-buten-1-ilo, 2-metilbuten-2-ilo o 2-metilpenten-2-ilo.

El grupo alqueno C2-4 tal como se usa en el presente documento puede incluir grupos etenileno, propenileno o butenileno.

El grupo alquilo C2-8 tal como se usa en el presente documento puede incluir grupos alquilo C2-8 lineales o

ramificados que pueden incluir, por ejemplo, grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, hexadiinilo, heptinilo, heptadiinilo, octinilo, octadiinilo o 3,3-dimetil-1-butin-1-ilo.

5 El grupo alcoxi C1-4 tal como se usa en el presente documento puede incluir, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

10 El carbociclo C3-7 tal como se usa en el presente documento significa un carbociclo C3-7 monocíclico o un carbociclo C3-7 que puede estar parcial o completamente saturado y puede incluir, por ejemplo, anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

15 El carbociclo C5-7 tal como se usa en el presente documento significa un carbociclo C5-7 monocíclico o un carbociclo C5-7 que puede estar parcial o completamente saturado y puede incluir, por ejemplo, anillos de ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

20 El heterociclo saturado que contiene 4 a 7 miembros de nitrógeno, tal como se usa en el presente documento, se refiere a heterociclos monocíclicos de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturados que contienen 1 a 5 heteroátomos seleccionado entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y contienen inevitablemente uno o más átomos de nitrógeno. Por ejemplo, pueden mencionarse anillos de azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina o tiomorfolina.

35 El grupo cíclico de 5 a 7 miembros tal como se usa en el presente documento significa un carbociclo C5-7 y un heterociclo de 5 a 7 miembros. El carbociclo C5-7 tiene el mismo significado que anteriormente y el heterociclo de 5 a 7 miembros puede incluir heterociclos de 5 a 7 miembros insaturados y heterociclos saturados de 5 a 7 miembros. Los heterociclos de 5 a 7 miembros pueden incluir, por ejemplo, anillos de pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

55 En la presente invención, R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) R<sup>21</sup> o un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno, y más preferentemente un grupo alquilo C1-8 ramificado o un anillo de benceno, ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo trifluorometilo. El grupo alquilo C1-8 ramificado es preferentemente un grupo  
60 isopropilo, isobutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo o 3-metilpentilo.

En la presente invención, R<sup>2</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno.

65 En la presente invención, R<sup>3</sup> es preferentemente un átomo de halógeno o -L-COOR<sup>9</sup>.

En la presente invención, R<sup>4</sup> es preferentemente un átomo de halógeno o -L-COOR<sup>9</sup>.

En la presente invención, R<sup>5</sup> es preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4.

En la presente invención, el anillo 1 es un anillo de benceno, piridina o ciclohexano y, preferentemente, un anillo de benceno.

5 En la presente invención, el anillo 2 es un anillo de benceno, piridina o ciclohexano y, preferentemente, un anillo de benceno.

En la presente invención, R<sup>14</sup> es preferentemente un grupo hidroxilo.

10 En la presente invención, cuando M<sup>1</sup> representa -C(O)O-, la orientación de la unión de los grupos respectivos no está particularmente limitada; sin embargo, es preferible que el enlace en el lado derecho de los grupos respectivos se una al anillo 1.

15 En la presente invención, cuando M<sup>2</sup> representa -C(O)O-, la orientación de la unión de los grupos respectivos no está particularmente limitada; sin embargo, es preferible que el enlace en el lado derecho de los grupos respectivos se una al anillo 2.

En la presente invención, M<sup>1</sup> es -C(O)-, -O- o -C(O)O- y preferentemente -O-.

20 En la presente invención, M<sup>2</sup> es -C(O)-, -O- o -C(O)O- y preferentemente -O-.




En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I-1) es preferentemente el compuesto representado por la fórmula (I).

25 En la presente invención, los compuestos preferibles incluyen los compuestos descritos en los Ejemplos y más preferentemente (1) 4-(2-etilbutil)-N-{3-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-piperidina carboxamida, (2) ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]benzoico, (3) 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{4-([4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil]-4-hidroxi-1-piperidina carboxamida, (4) ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil]-2-metilpropanoico, (5) ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico, (6) ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[3-hidroxi-3-isobutil-1-azetidil]carbonil}amino)fenoxi]fenil]-2-metilpropanoico, (7) ácido 4-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi) fenoxi]benzoico, (8) ácido 2-{4-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-2-metilpropanoico, y (9) ácido 2-(4-([3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil}amino)benzoil]oxi)fenil)-2-metilpropanoico.

[Isómeros]

40 La presente invención abarca todos los isómeros salvo que se indique particularmente otra cosa. Por ejemplo, el grupo alquilo incluye grupos lineales y ramificados. Además, la presente invención abarca isómeros geométricos para dobles enlaces, anillos y anillos condensados (formas E, formas Z, formas cis y formas trans), los isómeros ópticos debidos a los átomos de carbono asimétricos (formas R y S, configuraciones  $\alpha$  y  $\beta$ , enantiómeros y diastereómeros), sustancias ópticamente activas que tienen actividad óptica rotatoria (D, L, formas d y l), sustancias polares que se pueden separar mediante cromatografía (sustancias con polaridad alta y sustancias con polaridad baja), compuestos en equilibrio, rotámeros, sus mezclas en proporciones arbitrarias y las mezclas racémicas. La presente invención también incluye tautómeros.

50 Los isómeros ópticos de acuerdo con la presente invención pueden incluir no solo los que tienen una pureza del 100 % sino también los que contienen otros isómeros ópticos a menos del 50 %.

En la presente invención, salvo que se indique particularmente otra cosa, el símbolo:  indica que el enlace se proyecta por debajo del plano del papel (es decir, la configuración  $\alpha$ ), el símbolo:  indica que el enlace se proyecta por encima del plano del papel (es decir, la configuración  $\beta$ ), y el símbolo:  indica que el enlace es la configuración  $\alpha$ , la configuración  $\beta$  o la mezcla de estas configuraciones en proporciones arbitrarias, como es evidente para una persona experta en la materia.

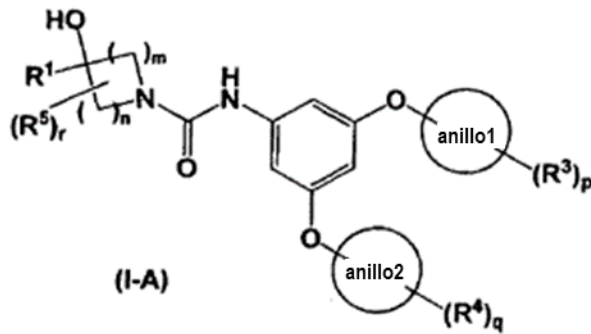
60 El compuesto representado por la fórmula (I-1) se convierte en una sal mediante el método bien conocido. La sal es preferentemente soluble en agua. Las sales adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio o sodio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de amonio, aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácidos (sales de ácidos

inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos, nitratos), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos, trifluoroacetatos, lactatos, tartratos, oxalatos, fumaratos, maleatos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos, gluconatos).

5 [Método de producción del presente compuesto]

10 El presente compuesto se puede producir mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) o el método descrito en los Ejemplos con modificaciones y combinaciones adecuadas.

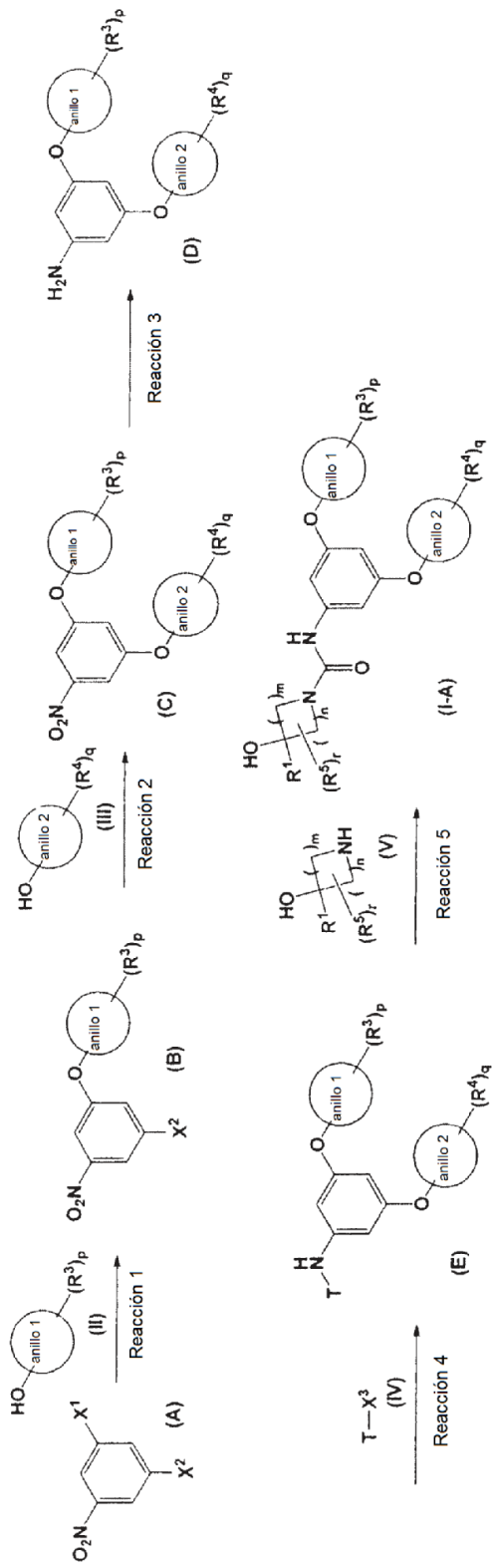
El compuesto que tiene la fórmula (I) en que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, concretamente, el compuesto representado por la fórmula (I-A):



15 en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente, se puede producir como se muestra en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 1:



Pasos reacción fórmula 1



en la que T representa un grupo protector del grupo amino que tiene el grupo carbonilo (por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), un grupo fenoxicarbonilo, un grupo p-nitrofenoxicarbonilo);  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representan independientemente cada uno un átomo de halógeno y  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  pueden ser iguales o diferentes; y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.

5 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 1 se puede llevar a cabo como una reacción de eterificación entre el compuesto representado por la fórmula (A) y el compuesto representado por la fórmula (II). Esta reacción de eterificación es bien conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, metil t-butil éter), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio), y un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio), un fosfato, (por ejemplo, fosfato potásico) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato sódico, carbonato potásico) o una de sus soluciones acuosas o una de sus mezclas y de 0 a 100 °C.

15 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 2 se puede llevar a cabo como una reacción de eterificación, como la reacción 1, utilizando el compuesto representado por la fórmula (B) y el compuesto representado por la fórmula (III).

20 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 3 se puede llevar a cabo como una reacción de reducción del grupo nitro del compuesto representado por la fórmula (C). La reacción de reducción del grupo nitro es bien conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación en el presente documento.

25 (1) La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente [por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), alcoholes (metanol, etanol), bencenos (benceno, tolueno), cetonas (acetona, metil etil cetona), nitrilos (acetonitrilo), amidas (dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los anteriores], en presencia de un catalizador de hidrogenación (paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio), en presencia o ausencia de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada, en presencia de formiato de amonio o hidrazina y a una temperatura de 0 a 200 °C.

30 (2) La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente miscible con agua (por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano), en presencia o ausencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, cloruro de amonio, ácido acético, formiato amónico), utilizando un reactivo metálico (por ejemplo, cinc hierro, estaño, cloruro de estaño, cloruro de hierro, samario, indio, borohidruro de sodio-cloruro de níquel) a una temperatura de 0 a 150 °C.

40 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 4 es bien conocida y se lleva a cabo con el compuesto representado por la fórmula (D) y el compuesto representado por la fórmula (IV), por ejemplo, mediante reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) con el compuesto representado por la fórmula (D) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 a 40 °C. El compuesto representado por la fórmula (IV) puede también someterse la reacción con the formula (D) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano), utilizando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, solución de hidrogenocarbonato sódico, solución de hidróxido sódico) de 0 a 40 °C.

50 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 5 es bien conocida y se lleva a cabo con el compuesto representado por la fórmula (E) y el compuesto representado por la fórmula (V), por ejemplo, mediante reacción del compuesto representado por la fórmula (E) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) con el compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente orgánico (por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 °C a una temperatura de reflujo.

55 En la fórmula de la etapa de reacción 1, cuando el compuesto representado por la fórmula tiene un grupo protector, por ejemplo, cuando  $R^3$  o  $R^4$  está protegido, se puede llevar a cabo, si es necesario, la reacción de desprotección. La reacción de desprotección de grupos protectores es bien conocida y se puede llevar a cabo siguiendo los métodos que pueden incluir, por ejemplo, (1) reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) reacción de desprotección por hidrólisis, (4) reacción de desprotección de grupos sililo, (5) reacción de desprotección utilizando un metal, (6) reacción de desprotección utilizando un complejo metálico.

Estos métodos se describen específicamente a continuación en el presente documento.

65 (1) Se lleva a cabo la reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano y dioxano), usando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo,

hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio y carbonato de potasio) o una de sus soluciones acuosas o una de sus mezclas de 0 a 40 °C.

(2) Se lleva a cabo la reacción de desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano y anisol) y en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una de sus mezclas (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol de 0 a 100 °C.

(3) Se lleva a cabo la reacción de desprotección por hidrólisis, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dietílico), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), bencenos (por ejemplo, benceno y tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los anteriores), en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbón, óxido de platino y níquel Raney), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada o en presencia de formiato de amonio de 0 a 200 °C.

(4) Se lleva a cabo la reacción de desprotección de grupos sililo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano y acetonitrilo), utilizando fluoruro de tetrabutilamonio de 0 a 40 °C. De forma alternativa, la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una de sus mezclas (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) de -10 a 100 °C.

(5) Se lleva a cabo la desprotección utilizando un metal, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una de sus soluciones mixtas con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de polvo de cinc con aplicación de ultrasonidos, si es necesario, de 0 a 40 °C.

(6) Se lleva a cabo la reacción de desprotección usando un complejo metálico, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o uno de sus disolventes mixtos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina y pirrolidona), en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio y 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina), utilizando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis trifenilfosfina paladio (0), dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II) y cloruro de tris (trifenilfosfina) de rodio (I)) de 0 a 40 °C.

Como alternativa, se puede llevar a cabo la reacción de desprotección mediante el método descrito en, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

El grupo protector de un grupo hidroxilo puede incluir, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

El grupo protector de un grupo amino puede incluir, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

El grupo protector de un grupo hidroxilo y un grupo amino no está particularmente limitado a los mencionados anteriormente siempre que sea fácil y selectivamente eliminado. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

En las reacciones descritas en el presente documento, los compuestos utilizados como materiales de partida tales como las fórmulas (A), (II), (III), (IV) y (V) son bien conocidos o se pueden producir fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos.

En las reacciones descritas en el presente documento, se pueden llevar a cabo reacciones acompañadas por calentamiento, como es evidente para una persona experta en la materia, con un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

En las reacciones descritas en el presente documento, se puede usar un reactivo inmovilizado en fase sólida que se inmoviliza sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno y polietilenglicol).

En las reacciones descritas en el presente documento, los productos de reacción se pueden purificar de acuerdo con medios de purificación convencionales tales como destilación a presión normal o reducida, cromatografía líquida de

alto rendimiento utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resinas de intercambio iónico, resinas secuestrantes o cromatografía de columna o lavado y recristalización. La purificación se puede llevar a cabo tras cada reacción o después de unas pocas reacciones.

5 [Toxicidad]

El presente compuesto tiene una toxicidad suficientemente baja y, por tanto, se puede usar de forma segura como medicamento.

10 [Aplicación a medicamentos]

El presente compuesto tiene una actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> y por tanto es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad mediada por S1P<sub>2</sub>. La enfermedad mediada por S1P<sub>2</sub> puede incluir una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, una enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, neuropatía, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) o cáncer.

La enfermedad resultante de constricción vascular que se usa en el presente documento puede incluir una enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardíaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmias, hipertensión portal, varices, lesión de isquemia por reperfusión.

La fibrosis que se usa en el presente documento puede incluir fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis del miocardio, fibrosis de la piel.

La enfermedad respiratoria que se usa en el presente documento puede incluir asma bronquial, lesión pulmonar aguda, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 El presente compuesto puede combinarse con otro fármaco de tal manera que se va a administrar como fármaco concomitante a fin de:

- 1) complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto;
- 2) mejorar la cinética y la captación y reducir la dosificación del presente compuesto; y/o
- 3) disminuir el efecto secundario del presente compuesto.

El fármaco concomitante del presente compuesto y otro fármaco pueden administrarse como un agente combinado que contiene ambos componentes en una formulación o administrarse por separado. Esta administración separada incluye la administración simultánea y la administración secuencial. La administración secuencial puede incluir la administración del presente compuesto antes de otro fármaco y la administración de otro fármaco antes del presente compuesto. Las maneras de administración de los componentes pueden ser iguales o diferentes.

El fármaco concomitante puede presentar efecto profiláctico y/o terapéutico para cualesquiera enfermedades sin limitación siempre que el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto se complemente y/o potencie.

Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para la enfermedad resultante de la constricción vascular puede incluir, por ejemplo, antagonistas de calcio, agentes trombolíticos, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas de la endotelina, antioxidantes, secuestrantes de radicales, inhibidores de PARP, agentes mejoradores de la función de los astrocitos, inhibidores de la quinasa Rho, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, agentes diuréticos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE), prostaglandinas (abreviadas algunas veces en el presente documento como PG o PGs), antagonistas de la aldosterona, antagonistas de la endotelina, formulaciones de prostaciclina, nitratos, β-bloqueantes, vasodilatadores.

Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o el efecto terapéutico del presente compuesto para la fibrosis puede incluir, por ejemplo, esteroides, inmunosupresores, inhibidores de TGF-β, inhibidores de PDE5.

Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para la enfermedad respiratoria puede incluir, por ejemplo, inhibidores de PDE4, esteroides, agonistas β, antagonistas del receptor del leucotrieno, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del receptor del tromboxano A<sub>2</sub>, agentes supresores de la liberación de mediadores, antihistaminas, derivados de la xantina, agentes anticolinérgicos, inhibidores de las citoquinas, PG, formulaciones de la forskolina, inhibidores de la elastasa, inhibidores de la metaloproteasa, expectorantes, antibióticos.

Los antagonistas del calcio pueden incluir, por ejemplo, nifedipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de diltiazem,

clorhidrato de verapamilo, nisoldipina, nitrendipina, clorhidrato de bepridilo, besilato de amlodipina, clorhidrato de lomerizina, clorhidrato de efonidipina.

5 Los agentes trombolíticos pueden incluir, por ejemplo, alteplasa, uroquinasa, tisoquinasa, nasaruplase, nateplasa, activador del plasminógeno tisular, pamiteplasa, monteplasa.

Los inhibidores de la tromboxano sintasa pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de ozagrel, imitrodast de sodio.

10 Los secuestrantes de radicales pueden incluir, por ejemplo, Radicut.

Los inhibidores de PARP pueden incluir, por ejemplo, 3-aminobenzamida, 1,3,7-trimetilxantina, PD-141076, PD-141703.

15 Los agentes que mejoran la función de los astrocitos pueden incluir, por ejemplo, ONO-2506.

Los inhibidores de la quinasa Rho pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de fasudilo.

20 Los antagonistas de la angiotensina II pueden incluir, por ejemplo, losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden incluir, por ejemplo, alaceprilo, clorhidrato de imidaprilol, clorhidrato de quinaprilol, clorhidrato de temocaprilol, clorhidrato de delaprilol, clorhidrato de benazeprilo, captoprilol, trandolaprilol, perindoprilol erbumina, maleato de enalaprilol, lisinoprilol.

25 Los agentes diuréticos pueden incluir, por ejemplo, manitol, furosemida, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, triclormetiazida, mefrusida, espironolactona, aminofilina.

30 Los inhibidores de PDE4 pueden incluir, por ejemplo, rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast, cipamilina, atizoram, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, ONO-6126, D-4396, IC-485.

Las prostaglandinas (PG) pueden incluir, por ejemplo, agonistas de los receptores de PG, antagonistas de los receptores de PG y similares.

35 Los receptores de PG pueden incluir, por ejemplo, receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP y CRTH2), un receptor de PGF (FP), un receptor de PGI (IP), un receptor de tromboxano (TP).

Los antagonistas de aldosterona pueden incluir, por ejemplo, drospironona, metirapona, canrenoato de potasio, canrenona, eplerenona, ZK-91587.

40 Las formulaciones de prostaciclina pueden incluir, por ejemplo, treprostinil de sodio, epoprostenol de sodio, beraprost de sodio.

Los nitratos pueden incluir, por ejemplo, nitrito de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida.

45 Los  $\beta$ -bloqueantes pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de bupranolol, clorhidrato de bufetolol, clorhidrato de oxprenolol, atenolol, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de bevantolol, tartrato de metoprolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de celiprolol, nipradilol, clorhidrato de tiisolol, nadorol, clorhidrato de propanolol, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de carteolol, pindolol, clorhidrato de bunitrolol, clorhidrato de landiolol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de arotinolol, carvedilol, maleato de timolol.

50 Los vasodilatadores pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de trimetazidina, dipiridamol, clorhidrato de etanofeno, clorhidrato de dilazep, rapidilo, nicorandilo.

55 Los esteroides pueden incluir, como agentes para la administración o la inyección oral, por ejemplo, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódica, succinato de hidrocortisona sódica, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sódica, acetato de butil prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, triamcinolona, diacetato de triamcinolona, acetona de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona. Los esteroides para inhalación pueden incluir, por ejemplo, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palomitonato de dexametasona, furonato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, esleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica.

65 Los inmunosupresores pueden incluir, por ejemplo, azatioprina, mizoribina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, prednisolona, metilprednisolona, ortoclon OKT3,

globulina dirigida contra linfocitos humanos, desoxipergualina y similares.

Los inhibidores de PDE5 pueden incluir, por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo.

- 5 Los agonistas  $\beta$  pueden incluir, por ejemplo, bromhidrato de fenoterol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, sulfato de clorprenalina, epinefrina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de mesil hexoprenalina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meluadrina, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319.

Los antagonistas del receptor del leucotrieno pueden incluir, por ejemplo, hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, seratrodist.

- 15 Los antagonistas del receptor del tromboxano A2 pueden incluir, por ejemplo, seratrodist, ramatroban, hidrato de domitroban cálcico.

Los agentes supresores de la liberación del mediador pueden incluir, por ejemplo, tranilast, cromolin sódico, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast de potasio.

- 20 Las antihistaminas pueden incluir, por ejemplo, fumarato de ketotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina.

- 25 Los derivados de xantina pueden incluir, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina.

Los agentes anticolinérgicos pueden incluir, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropro.

- 30 Los inhibidores de citoquinas pueden incluir, por ejemplo, tosilato de suplatost.

Los inhibidores de la elastasa pueden incluir, por ejemplo, ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665.

- 35 Los expectorantes pueden incluir, por ejemplo, alcohol de amoniaco foeniculado, hidrogenocarbonato de sodio, clorhidrato de bromhexina, carbocisteína, clorhidrato de ambroxol, preparación de liberación sostenida de clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, tiloxapol.

- 40 Los antibióticos pueden incluir, por ejemplo, cefuroxima de sodio, trihidrato de meropenemo, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuteno, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, clorhidrato de cefetamet pivoxilo. Los antibióticos para inhalación pueden incluir, por ejemplo, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, clorhidrato de cefetamet pivoxilo.

- 45 El fármaco que se combina con el presente compuesto abarca no solo los compuestos conocidos sino también los compuestos que se encontrarán en el futuro.

El presente compuesto se administra usualmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. Las formulaciones orales pueden incluir, por ejemplo, líquidos para la administración oral (por ejemplo, elixires, jarabes, soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones y emulsiones), agentes sólidos para la administración oral (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina y microcápsulas), polvos, gránulos y pastillas masticables). Las formulaciones parenterales pueden incluir, por ejemplo, líquidos (por ejemplo, inyecciones (inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones), soluciones oftálmicas (por ejemplo, soluciones oftálmicas acuosas (soluciones oftálmicas acuosas, suspensiones oftálmicas acuosas, soluciones oftálmicas viscosas y soluciones oftálmicas solubilizadas), soluciones oftálmicas no acuosas (soluciones oftálmicas no acuosas, suspensiones oftálmicas no acuosas))), formulaciones tópicas (por ejemplo, pomadas (pomadas oftálmicas)), gotas óticas. Estas formulaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada tales como preparaciones de liberación inmediata o preparaciones de liberación sostenida.

50 Estas formulaciones pueden producirse de acuerdo a métodos bien conocidos tales como el método descrito en la Farmacopea japonesa.

- 65 Los líquidos para la administración oral se producen mediante, por ejemplo, disolución, suspensión o emulsión del ingrediente activo en un diluyente que se usa generalmente (por ejemplo, agua purificada, etanol y una de sus mezclas). Los líquidos pueden contener además un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aroma, un conservante, un agente tamponante.

Los sólidos para la administración oral se formulan de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, mezclando el principio activo con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona y aluminosilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, una solución adyuvante (ácido glutámico, ácido aspártico). Los sólidos pueden, si se desea, revestirse con un agente de revestimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y pueden revestirse con dos o más capas.

Las formulaciones tópicas como formulaciones parenterales se producen de acuerdo con métodos bien conocidos o formulaciones convencionales. Por ejemplo, se producen pomadas triturando o fundiendo el principio activo en una base. La base para las pomadas se selecciona entre aquellas bien conocidas o convencionalmente utilizadas. Una o más seleccionadas entre las siguientes, por ejemplo, se pueden usar únicamente o en combinación: un ácido graso superior o un éster de ácido graso superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de adipato, éster de miristato, éster de palmitato, éster de estearato y éster de oleato), una cera (por ejemplo, cera de abejas, cera de ballena y cerasina), un tensioactivo (por ejemplo, ésteres de alquil éter fosfato polioxietileno), un alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico), un aceite de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), un hidrocarburo, (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada y parafina líquida), un glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de trementina), aceite animal (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualeno y escualeno), agua, un agente potenciador de la absorción y un agente de prevención de la erupción. Las formulaciones pueden contener además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un agente transmisor de aroma.

Las inyecciones son soluciones que abarcan formulaciones parenterales, suspensiones, emulsiones e inyecciones sólidas que se disuelven o se suspenden en un disolvente tras el uso. Las inyecciones se usan mediante, por ejemplo, disolución, suspensión o emulsión del principio activo en un disolvente. El disolvente utilizado es, por ejemplo, agua destilada para inyecciones, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol o una de sus combinaciones. Las inyecciones pueden contener además un estabilizante, una solución adyuvante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y Polisolvato 80<sup>®</sup>), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un agente tamponante, un conservante. Las inyecciones se producen mediante esterilización en la etapa final o a través de una manipulación aséptica. Como alternativa, las formulaciones sólidas asépticas, por ejemplo, las formulaciones criodesecadas, pueden fabricarse para que se disuelvan, antes del uso, en agua destilada esterilizada o aséptica para la inyección u otro disolvente.

Para los fines descritos anteriormente, el presente compuesto o un agente concomitante del presente compuesto y otro fármaco se administra generalmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. La dosificación puede variar de acuerdo con la edad, el peso, los síntomas, el efecto terapéutico, la forma de administración, el periodo de tratamiento, y puede administrarse generalmente por vía oral en una dosis única para un adulto de entre 1 ng a 1000 mg con una o unas pocas veces al día, o administrarse por vía parenteral en una dosis única para un adulto de entre 0,1 ng a 10 mg con una o unas pocas veces al día, o administrarse de forma continua por vía intravenosa durante 1 hora a 24 horas al día. La dosificación puede variar, como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con las diversas dolencias, por supuesto, y por tanto, la dosificación que es menor que el intervalo descrito anteriormente puede ser suficiente en algunos casos y la dosificación que es más que el intervalo descrito anteriormente puede requerirse en algunos casos.

## Ejemplos

La presente invención se describe en detalle a partir de ahora en el presente documento por medio de Ejemplos.

Los disolventes descritos entre paréntesis en las secciones de separación por cromatografía y TLC indican los disolventes de elución o los disolventes en desarrollo utilizados y las proporciones se representan mediante relaciones volumétricas.

Los disolventes descritos entre paréntesis en las secciones de RMN indican los disolventes utilizados para las mediciones.

Los compuestos se denominan en la presente memoria descriptiva utilizando un programa informático, ACD/Name<sup>®</sup> de Advanced Chemistry Development que denomina generalmente de acuerdo con las reglas de la IUPAC, o de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC.

### Ejemplo 1: Metil[4-(benciloxi)fenil]acetato

A temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 3 l se añadió (4-hidroxifenil)acetato de metilo (202 g) y carbonato potásico (233 g) que se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (DMA) (1 l). A la solución se le añadió cloruro de bencilo (117 ml) a temperatura ambiente y se agitó. A continuación, la solución se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metil terc-butiléter (MTBE)

(1.3 l) y se añadió agua (3 l) y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó tres veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, a continuación con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (245 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 5 CCF: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo = 3:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,56 (3H), 3,68 (3H), 5,05 (2H), 6,93 (3H), 7,19 (2H), 7,26-7,50 (5H).

Ejemplo 2: 2-[4-(benciloxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo

- 10 En una atmósfera de argón, a un matraz de cuatro bocas de 1-l se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 1 (66,5 g) que se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (260 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadió secuencialmente a yoduro de metilo (8,1 ml) y una solución de terc-butóxido de potasio 1,53 M (85 ml) en THF, a la vez que la temperatura interna de la solución de reacción se mantuvo de -10 °C a -7.5 °C. Este procedimiento se repitió ocho veces. A continuación se agitó la solución a -10 °C durante 10 minutos y se añadió ácido acético (50,5 ml) lentamente gota a gota. La solución se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y hexano. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. A continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A continuación se añadió al anterior carbón activo (4 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, el carbón activo se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (73,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 5:1);  
 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,55 (6H), 3,64 (3H), 5,05 (2H), 6,93 (2H), 7,26 (2H), 7,30-7,48 (5H).

25 Ejemplo 3: 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo

En una atmósfera de argón, a un matraz evaporativo piriforme de 2 l se añadió una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 2 (72,0 g) en metanol (420 ml) mezclado con acetato de etilo (150 ml). Tras purgar con argón, se añadió paladio al 20 % sobre carbón (7,60 g). El matraz se desgasificó y se cargó con hidrógeno gas. El matraz se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 horas. El sistema de reacción se purgó con argón, se filtró con celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se sometió a destilación a presión reducida seguido por dilución con acetato de etilo (150 ml) y hexano (50 ml). La solución diluida se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación para obtener un sólido gris-blanco (50 g). El sólido se disolvió en acetato de etilo (70 ml) calentando a la vez que se añadía hexano (700 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano/acetato de etilo (10:1) y se secó para dar el compuesto del título (41,1 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30 CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 5:1);  
 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,55 (6H), 3,65 (3H), 6,77 (2H), 7,19 (2H).

40 Ejemplo 4: 2-[4-(3-Fluoro-5-nitrofenoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 3 (41,1 g) y fosfato potásico (81,5 g). Al sistema de reacción se añadió 1,3-difluoro-5-nitrobenzoceno (30,6 g) disuelto en DMA (128 ml) y se agitó. El sistema de reacción se calentó a continuación a 70 °C y se agitó durante 6,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (150 ml) y se añadió agua enfriada con hielo (150 ml) antes de agitar. Se extrajo una capa orgánica añadiendo MTBE y agua. Se añadió a la capa acuosa MTBE y agua para extraer una capa orgánica. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y a continuación con una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (66,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo = 3:1);  
 50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (6H), 3,69 (3H), 6,91 (2H), 6,96-7,08 (4H), 7,40 (2H), 7,65 (1H).

55 Ejemplo 5: 2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenoxi]fenil]-2-metilpropanoato de metilo

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 4 (64 g), 4-fluorofenol (40 g) y fosfato de potasio (102 g) que se disolvieron en DMA (130 ml) antes de agitar. A continuación se calentó la solución a 100 °C y se agitó durante 10 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (200 ml) y se añadió agua enfriada con hielo (400 ml) antes de agitar. La solución de reacción se lavó adicionalmente con MTBE, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y agua. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y a continuación con agua con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió etanol (104 ml), se calentó y disolvió. A la solución se le añadió gradualmente hexano (520 ml) y se agitó a temperatura ambiente para permitir la precipitación de sólidos.



El precipitado se recogió mediante filtración con un embudo Kiriyaama (n.º 5B-Φ95) y se lavó con hexano/etanol (10:1) y el residuo obtenido se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvo el compuesto del título (54,8 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60 (6H), 3,68 (3H), 6,91 (1H), 6,91 (1H), 6,98-7,14 (4H), 7,36 (1H), 7,39 (1H), 7,40 (1H), 7,46 (1H).

Ejemplo 6: 2-{4-[3-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

10 En una atmósfera de argón, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 5 (53,6 g) al cual se añadió una solución mixta de metanol (50 ml) y acetato de etilo (175 ml). La mezcla se calentó hasta la disolución, y el matraz se purgó con argón antes de la adición de paladio al 5 % sobre carbón (10,8 g). El matraz se desgasificó y se cargó con hidrógeno gas. El matraz se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. El sistema de reacción se purgó con argón, se filtró con celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se sometió a destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (43,9 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,13 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,57 (6H), 3,66 (3H), 3,69 (NH, 2H), 5,97 (1H), 6,02 (2H), 6,96 (2H), 6,99 (2H), 7,01 (2H), 7,28 (2H).

20

Ejemplo 7: 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(2,2,2-tricloroetoxi)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 6 (43,9 g) e hidrogenocarbonato de sodio (18,6 g) que se disolvieron en acetato de etilo (111 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gradualmente cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (15,7 ml) gota a gota durante 15 minutos de tal manera que la temperatura interna no excede de 10 °C. A continuación la solución se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, se confirmó la eliminación del cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo mediante cromatografía en capa fina, se añadió agua a la solución de reacción y se agitó. El sólido se precipitó mediante la adición de hexano. El precipitado se recogió por filtración con un embudo Kiriyaama (n.º 5B-Φ95) y se lavó con agua y hexano/acetato de etilo (3:1) y el residuo obtenido se secó a presión reducida a 50 °C. se obtuvo el compuesto del título (58,5 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58 (6H), 3,66 (3H), 4,77 (2H), 6,36 (1H), 6,73 (1H), 6,78 (a, 1H), 6,82 (a, 1H), 6,93-7,10 (6H), 7,31 (2H).

35

Ejemplo 8: 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, en un matraz evaporativo piriforme de 500 ml, el compuesto preparado en el Ejemplo 7 (26,6 g) se disolvió en DMA (31 ml), se añadió 4-isobutil-4-piperidinol (9,53 g) y se agitó. A continuación se calentó la solución a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió a la solución 4-isobutil-4-piperidinol (1,45 g) y diisopropiletilamina (818 µl) y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE, y se añadió agua enfriada con hielo para extraer una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con MTBE. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, tres veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (24,8 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

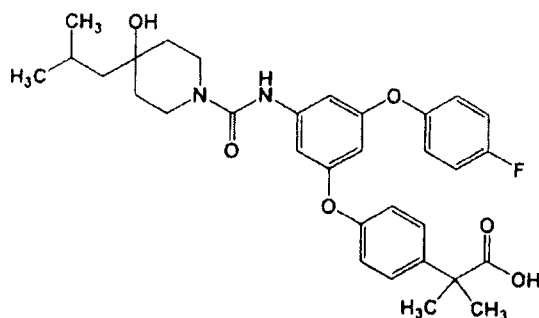
40

CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97 (6H), 1,05 (1H), 1,41 (2H), 1,50-1,70 (10H), 1,75-1,90 (1H), 3,20-3,35 (2H), 3,66 (3H), 3,70-3,80 (2H), 6,25-6,35 (2H), 6,71 (1H), 6,81 (1H), 6,90-7,05 (6H), 7,29 (2H).

50

Ejemplo 9: Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico



55

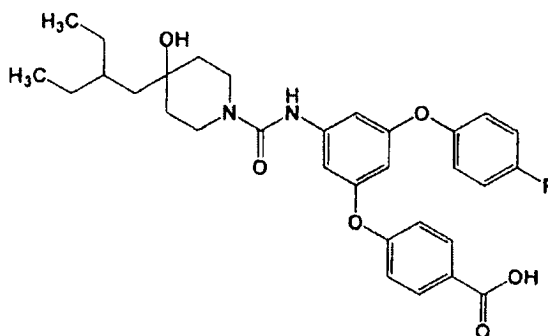
A temperatura ambiente, en un matraz evaporativo piriforme de 1l, el compuesto preparado en el Ejemplo 8 (24,8 g) se disolvió en una solución mixta de metanol (150 ml) y THF (150 ml) y se agitó la solución. A continuación se calentó la solución a 45 °C, se añadió gradualmente una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (107 ml) y se agitó durante la noche a 45 °C. Se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (20 ml). Tras agitar durante 1 hora, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y la solución se agitó adicionalmente durante 1,5 horas a 45 °C. Se añadió además una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (12 ml) y la solución se agitó durante 45 minutos a 55 °C. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hielo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N hasta que el sistema de reacción fue ácido (pH = 2). El sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo. Se lavó adicionalmente la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 65:35 → 44:56 → 30:70) para dar el compuesto del título (20 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,53 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,33 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 4H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,25 (t, 1H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 10H), 1,34 (d, 2H), 0,92 (d, 6H).

#### Ejemplos 9(1) a 9(64)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos se obtuvieron llevando a cabo los procesos con los mismos fines que en el Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 usando 1,3-difluoro-5-nitrobenzoceno; el compuesto preparado en el Ejemplo 3 o uno de sus derivados de fenol correspondientes; 4-fluorofenol o uno de sus derivados de fenol correspondientes; cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo; y 4-isobutil-4-piperidino o uno de sus derivados de piperidina correspondientes.

Ejemplo 9 (1): Ácido 4-[3-((4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]benzoico

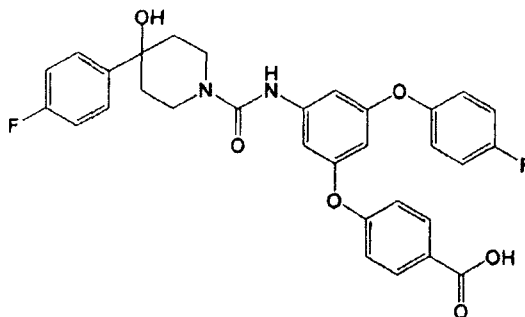


CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,01 (d, 2H) 7,18-6,99 (m, 6H) 6,94-6,87 (m, 2H) 6,29 (t, 1H) 3,90-3,75 (m, 2H) 3,28-3,15 (m, 2H) 1,63-1,47 (m, 4H) 1,45-1,26 (m, 7H) 0,87 (t, 6H).

Ejemplo 9 (2): Ácido 4-[3-((4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,63 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,15-7,07 (m, 5H), 7,02 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 9 (3): Ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino]fenoxi]benzoico



CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,63 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,48 (dd, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,15-7,07 (m, 7H), 7,02 (dd, 1H),

6,31 (dd, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 9 (4): Ácido 4-[3-(4-clorofenoxi)-5-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

5 CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 4H), 6,95 (t, 2H), 6,34 (t, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,14-3,29 (m, 2H), 1,28-1,68 (m, 11H), 0,87 (t, 6H).

Ejemplo 9 (5): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-metoxifenoxi)fenoxi]benzoico

10 CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,43 (s, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90-7,02 (m, 4H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,15-6,29 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 5H), 3,13-3,28 (m, 2H), 1,49-1,71 (m, 4H), 1,23-1,44 (m, 7H), 0,87 (t, 6H).

15 Ejemplo 9 (6): Ácido 4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

20 CCF: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, 2H), 7,06-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84-6,93 (m, 3H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,37-6,41 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 5H), 1,28-1,42 (m, 7H), 0,79-0,90 (m, 6H).

Ejemplo 9 (7): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-metilfenoxi)fenoxi]benzoico

25 CCF: Rf 0,24 (diclorometano:metanol = 1:2);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,72 (t, 1H), 6,42-6,31 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,37-3,14 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,44-1,28 (m, 8H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 9 (8): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenoxi]benzoico

30 CCF: Rf 0,26 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09-7,97 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,45 (t, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,39-3,17 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,45-1,26 (m, 9H), 0,84 (t, 6H).

35 Ejemplo 9 (9): Ácido 2-cloro-4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]benzoico

40 CCF: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,60 (d, 1H), 7,08-6,80 (m, 8H), 6,25 (t, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,66-1,30 (m, 11H), 0,86 (t, 6H).

Ejemplo 9 (10): Ácido 4-[3-(ciclohexiloxi)-5-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

45 CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97-8,05 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,87 (t, <sup>1</sup>H), 6,66 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,18-4,25 (m, <sup>1</sup>H), 3,79 (d, 2H), 3,23-3,35 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 2H), 1,46-1,65 (m, 6H), 1,22-1,45 (m, 11H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 9 (11): Ácido 4-[3-(2-clorofenoxi)-5-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

50 CCF: Rf 0,25 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07-7,95 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,38-3,14 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 4H), 1,45-1,24 (m, 8H), 0,84 (t, 6H).

Ejemplo 9 (12): Ácido 4-[3-(3-clorofenoxi)-5-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

60 CCF: Rf 0,24 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11-7,96 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,99 (t, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,39-3,14 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,44-1,25 (m, 7H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 9 (13): Ácido {4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}acético

65 CCF: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (d, 2H), 7,03-6,96 (m, 6H), 6,81 (dd, <sup>1</sup>H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s a, 1H), 6,31 (dd, 1H),

3,76-3,72 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 4H), 1,39-1,33 (m, 8H), 0,84 (t, 6H).

Ejemplo 9 (14): Ácido 4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

5 CCF: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, 2H), 7,19-7,06 (m, 1H), 7,06-6,69 (m, 6H), 6,51 (s a, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,35-3,11 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 4H), 1,43-1,18 (m, 8H), 0,84 (t, 6H).

10 Ejemplo 9 (15): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-hidroxibenzoico

15 CCF: Rf 0,16 (diclorometano:metanol:etanol = 100:10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,48-7,62 (m, 1H), 6,91-7,10 (m, 5H), 6,77-6,87 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,25 (s a, 1H), 3,55-3,83 (m, 2H), 3,03-3,30 (m, 2H), 1,41-1,57 (m, 4H), 1,21-1,40 (m, 7H), 0,81 (t, 6H).

20 Ejemplo 9 (16): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-3-fluorobenzoico

20 CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 8:2);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (s, 1H), 7,77-7,86 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 5H), 6,83-6,91 (m, 2H), 6,25-6,30 (m, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,14-3,28 (m, 2H), 1,20-1,67 (m, 11H), 0,86 (t, 6H).

25 Ejemplo 9 (17): Ácido {4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-fluorofenil}acético

25 CCF: Rf 0,19 (cloroformo:metanol = 19:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,54-7,20 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,56 (s a, 2H), 3,19 (s a, 2H), 1,13-1,47 (m, 13H), 0,64-0,93 (m, 6H).

30 Ejemplo 9 (18): Ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-([4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

35 CCF: Rf 0,22 (diclorometano:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,95-8,05 (m, 2H), 6,99-7,16 (m, 6H), 6,89-6,90 (m, 2H), 6,27 (dd, 1H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 1H), 1,46-1,65 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 9 (19): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorobenzoil)fenoxi]benzoico

40 CCF: Rf 0,25 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88-7,96 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 4H), 1,19-1,33 (m, 7H), 0,75 (t, 6H).

Ejemplo 9 (20): Ácido 2-{4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

45 CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (d, 2H), 6,92-7,05 (m, 6H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,24-6,32 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,14-3,31 (m, 2H), 1,52-1,65 (m, 10H), 1,29-1,42 (m, 7H), 0,84 (t, 6H).

50 Ejemplo 9 (21): Ácido 2-cloro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-([4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]benzoico

50 CCF: Rf 0,30 (cloroformo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,69 (d, 1H), 7,20-6,84 (m, 9H), 6,26 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,66-1,48 (m, 4H), 1,37 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

55 Ejemplo 9 (22): Ácido 4-[3-([4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-metilbenzoico

60 CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 6,67-6,82 (m, 4H), 6,29 (t, 1H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,49-1,62 (m, 4H), 1,23-1,39 (m, 7H), 0,82 (t, 6H).

Ejemplo 9 (23): Ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-([4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]-2-metilbenzoico

65 CCF: Rf 0,70 (cloroformo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,81 (d, 1H), 7,18-6,78 (m, 8H), 6,24 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,40 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 9 (24): Ácido 3-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,20 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,68-7,77 (m, 2H), 6,98-7,12 (m, 5H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,43-1,69 (m, 4H), 1,37 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 9 (25): Ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]-2-metoxibenzoico

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,87 (d, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 9 (26): Ácido 2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil]propanoico

CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (d, 2H), 6,96-7,05 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,54-3,75 (m, 3H), 3,11-3,26 (m, 2H), 1,70-1,88 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,36 (d, 2H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 9 (27): Ácido {2-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}acético

CCF: Rf 0,17 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10 (t, 1H), 6,93-7,02 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,59-6,73 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 3,61-3,75 (m, 2H), 3,47 (s a, 2H), 3,08-3,26 (m, 2H), 1,77 (dquin, 1H), 1,38-1,59 (m, 4H), 1,32 (d, 2H), 0,91 (d, 6H).

Ejemplo 9 (28): Ácido {4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}acético

CCF: Rf 0,17 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,01-7,12 (m, 4H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,81 (cd, 2H), 6,21 (t, 1H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,16-3,29 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 1H), 1,45-1,64 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (29): Ácido 2-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,34 (cloroformo:metanol = 4:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,91 (t, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,16-6,95 (m, 8H), 6,88-6,76 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 9 (30): Ácido {2-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}acético

CCF: Rf 0,41 (cloroformo:metanol = 4:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15-7,00 (m, 6H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,28 (t, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 9 (31): Ácido 2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil]propanoico

CCF: Rf 0,32 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41-7,56 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 2H), 6,91-7,15 (m, 8H), 6,85 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,69 (c, 1H), 3,19-3,41 (m, 2H), 1,98 (td, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,44 (d, 3H).

Ejemplo 9 (32): Ácido 4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,63 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 1H), 7,02-6,75 (m, 6H), 6,28 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 1,29-1,23 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 9 (33): Ácido {4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}acético

CCF: Rf 0,63 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (d, 2H), 7,10 (td, 1H), 7,00-6,79 (m, 5H), 6,60 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,28-3,13 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 4H), 1,37 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 9 (34): Ácido 2-cloro-4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,68 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,03-6,81 (m, 5H), 6,72 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,31-3,12 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 1H), 1,48-1,65 (m, 4H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 1H), 0,86-1,01 (d, 6H).

Ejemplo 9 (35): Ácido {4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]-2-fluorofenil}acético

CCF: Rf 0,56 (diclorometano:metanol = 8:2);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,16-7,33 (m, 2H), 7,11 (ddd, 1H), 6,92-7,03 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,72-6,82 (m, 2H), 6,24 (t, 1H), 3,80 (dt, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,16-3,29 (m, 2H), 1,77-1,95 (m, 1H), 1,43-1,67 (m, 4H), 1,38 (d, 2H) 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (36): Ácido 2-(4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil)propanoico

CCF: Rf 0,72 (diclorometano:metanol = 8:2);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, 2H), 7,19 (td, 1H), 7,06-7,15 (m, <sup>1</sup>H), 6,91-7,02 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,18 (t, <sup>1</sup>H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,69 (c, 1H), 3,16-3,29 (m, 2H), 1,75-1,94 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,38 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (37): Ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,58 (cloroformo:metanol = 5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,18-6,98 (m, 6H), 6,88 (d, 2H), 6,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,66-1,40 (m, 7H), 1,22-1,10 (m, 2H), 0,86 (t, 6H).

Ejemplo 9 (38): Ácido (2E)-3-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}acrílico

CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (dd, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 6,89-7,01 (m, 6H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,21-6,33 (m, 2H), 3,61-3,73 (m, 2H), 3,09-3,23 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,41-1,59 (m, 4H), 1,31 (dd, 2H), 0,88 (dd, 6H).

Ejemplo 9 (39): Ácido 4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]benzoico

CCF: Rf 0,68 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (d, 2H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,19-6,80 (m, 9H), 6,30 (t, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,39-3,24 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (d, 2H).

Ejemplo 9 (40): Ácido 3-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}propanoico

CCF: Rf 0,40 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (d, 2H), 6,95-7,05 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 2H), 1,80 (dquin, 1H), 1,43-1,62 (m, 4H), 1,35 (d, 2H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 9 (41): Ácido {4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}acético

CCF: Rf 0,58 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (d, 2H), 7,06-6,90 (m, 6H), 6,83 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,26-3,01 (m, 2H), 1,67-1,41 (m, 6H), 1,34-1,08 (m, 3H), 1,06-0,84 (m, 7H).

Ejemplo 9 (42): Ácido 2-cloro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]benzoico

5 CCF: Rf 0,51 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 5H), 6,93-6,72 (m, 3H), 6,30 (t, 1H) 3,82 (m, 2H) 3,28-3,03 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 6H), 1,34-1,11 (m, 3H), 1,06-0,83 (m, 7H).

Ejemplo 9 (43): Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]fenil}-2-etilpropanoico

10 CCF: Rf 0,56 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,29 (m, 2H), 7,07-6,92 (m, 6H), 6,81 (t, <sup>1</sup>H), 6,65 (t, 1H), 6,29 (t, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 12H), 1,33-1,10 (m, 3H), 1,05-0,87 (m, 7H).

15 Ejemplo 9 (44): Ácido 4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]benzoico

20 CCF: Rf 0,76 (diclorometano:metanol = 3:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,07-7,97 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, <sup>1</sup>H), 7,11-6,92 (m, 5H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,27-3,07 (m, 2H), 1,70-1,44 (m, 6H), 1,28-1,08 (m, 2H), 1,06-0,91 (m, 7H).

Ejemplo 9 (45): Ácido 2-cloro-4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]benzoico

25 CCF: Rf 0,51 (diclorometano:metanol = 3:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07-6,95 (m, 4H), 6,92-6,81 (m, 1H), 6,38 (t, <sup>1</sup>H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H), 1,73-1,46 (m, 6H), 1,29-1,06 (m, 2H), 1,05-0,90 (m, 7H).

30 Ejemplo 9 (46): Ácido 2-{4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

35 CCF: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 3H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,25 (t, <sup>1</sup>H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 10H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (47): Ácido 4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]-3-fluorobenzoico

40 CCF: Rf 0,52 (diclorometano:metanol = 3:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,47 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,34-7,09 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,93-1,72 (m, 1H), 1,67-1,43 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

45 Ejemplo 9 (48): Ácido {4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]-2-fluorofenil}acético

50 CCF: Rf 0,72 (diclorometano:metanol = 3:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,45 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,86-6,73 (m, 3H), 6,30 (t, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, <sup>1</sup>H), 1,67-1,44 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 9 (49): Ácido 2-{4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]fenil}propanoico

55 CCF: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,42 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 3H), 6,89-6,78 (m, 3H), 6,25 (t, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H) 3,71 (c, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, <sup>1</sup>H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

60 Ejemplo 9 (50): Ácido {4-[3-((4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenoxi}acético

65 CCF: Rf 0,29 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,01-6,89 (m, 4H), 6,85-6,66 (m, 5H), 6,58 (m, <sup>1</sup>H), 6,18 (m, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,59-1,21 (m, 11H), 0,72-0,87 (m, 6H).

Ejemplo 9 (51): Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,39 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 6H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,30-6,32 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 8H), 1,43-1,53 (m, 4H), 1,19-1,31 (m, 4H), 0,90 (d, 6H).

Ejemplo 9 (52): Ácido 2-(4-{3-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi}fenil)-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (d, 2H), 6,97-6,84 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,10-1,71 (m, 7H), 1,21-1,53 (m, 18H), 0,90-0,75 (t, 6H).

Ejemplo 9 (53): Ácido 2-{4-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (d, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 6,79-6,64 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,35-6,23 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 8H), 1,46-1,20 (m, 4H), 0,93-0,69 (t, 6H).

Ejemplo 9 (54): Ácido 2-{4-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(2-metilfenoxi)fenoxi]fenil}-2-etilpropanoico

CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,17 (m, 2H), 7,15-6,98 (m, 2H), 6,95-6,81 (m, 4H), 6,62 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (m, 4H), 1,36-1,18 (m, 8H), 0,88-0,73 (t, 6H).

Ejemplo 9 (55): Ácido 2-{4-[3-({[4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,49 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (m, 2H), 7,08-6,90 (m, 6H), 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,33 (m, 2H).

Ejemplo 9 (56): Ácido 2-{4-[3-({[4-ciclohexil-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,00-1,30 (m, 6H), 1,49-1,71 (m, 11H), 1,76-1,86 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 2H), 6,19 (t, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,95-7,12 (m, 6H), 7,35-7,41 (m, 2H), 8,36 (s a, 1H).

Ejemplo 9 (57): Ácido 2-{3-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 4H), 6,82 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,46 (t, 1H), 6,33-6,29 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,82 (dt, 1H), 1,63-1,55 (m, 10H), 1,40 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 9 (58): Ácido 2-{3-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,28 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 4H), 6,92 (dd, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (t, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 1,83 (dt, 1H), 1,62-1,55 (m, 10H), 1,40 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (59): Ácido 2-[4-(3-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-({[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi)fenil]-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41-7,33 (m, 2H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 3,90-3,73 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,19-1,75 (m, 9H), 1,55 (s, 6H), 1,68-1,45 (m, 4H), 1,40 (d, 2H), 0,98 (d, 6H).



Ejemplo 9 (60): Ácido 2-{3-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{{(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil}amino}fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,40 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-6,98 (m, 5H), 6,85-6,81 (m, 1 H), 6,75 (t, 1H), 6,17 (t, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,64-1,45 (m, 4H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (61): Ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{{(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil}amino}fenoxi]fenoxi}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06-6,86 (m, 8H), 6,69 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,28 (t, 1H), 3,70 (dt, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 4H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 9 (62): N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[(6-isopropil-3-piridinil)oxi]fenil}-4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,53 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07-6,98 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,29 (t, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 1H), 1,85 (dt, 1H), 1,64-1,59 (m, 4H), 1,42 (d, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,07 (s, 1H), 0,98 (d, 6H).

Ejemplo 9 (63): Ácido 2-{4-[3-{{(4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenoxi}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,13 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (s, 1H), 6,99-6,89 (m, 4H), 6,83 (s, 4H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 6,19-6,12 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 16H), 1,35-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 9 (64): Ácido 2-{4-[3-{{(4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil}amin)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-fluorofenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30-7,21 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 4H), 6,84 (t, 1H), 6,81-6,65 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,73-1,49 (m, 16H), 1,42-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 10: 1-fluoro-3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzono

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, en un matraz evaporativo piriforme de 500, 4-fluorofenol (18,5 g) y 1,3-difluoro-5-nitrobenzono (25,0 g) se disolvieron en DMA (300 ml). Al sistema de reacción se añadió con carbonato de cesio (15,3 g) y se agitó. A continuación se calentó el sistema de reacción a 50 °C, se agitó durante 3 horas, a continuación se calentó a 65 °C, se agitó durante 1 hora y se calentó adicionalmente a 85 °C y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua para extraer una capa orgánica. La capa acuosa se añadió a acetato de etilo para extraer una capa orgánica. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y el disolvente se eliminó a continuación mediante destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (35,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,83 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,56 (td, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 11: 1-(4-fluorofenoxi)-3-(4-yodofenoxi)-5-nitrobenzono

A temperatura ambiente, a un matraz de tres bocas de 300 ml se añadieron 4-yodofenol (44,4 g) y además, el compuesto preparado en el Ejemplo 10 (34,9 g) disuelto en DMA (140 ml) y fosfato de potasio (59,2 g) y el matraz se purgó con argón. La solución de reacción se calentó a 105 °C y se agitó durante 7 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua para extraer una capa orgánica. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, dos veces con hidróxido sódico 1 N y con una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un cristal de siembra (5 mg) y el sólido se precipitó a presión reducida. Al sólido se añadió hexano (300 ml), se agitó y se dejó reposar a temperatura ambiente para precipitar el sólido. El sólido se recogió por filtración con un embudo Kiriya y se lavó con hexano. El residuo resultante se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título (53,1 g). El filtrado se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:MTBE = 99:1 → 95:5) para dar una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Se realizó la recristalización con un disolvente mixto de hexano and MTBE, y se obtuvo el compuesto del título (14,4 g) tras la filtración con un embudo Kiriya y el lavado con hexano. Se obtuvo el compuesto del título que tenía las siguientes

propiedades físicas en una cantidad total de 67,5 g.

CCF: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,81-6,87 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02-7,14 (m, 4H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H).

5

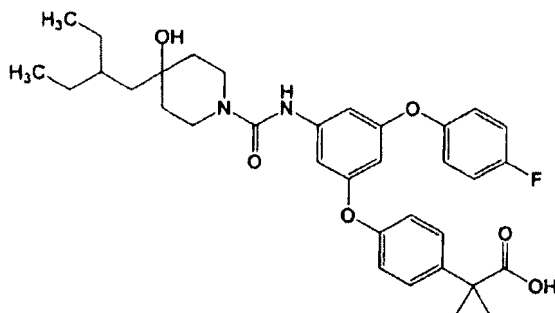
Ejemplo 12: Metil 1-{4-[3-(4-bromofenoxi)-5-nitrofenoxi]fenil}ciclopropanocarboxilato

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a una solución de cinc (87 mg) en dimetoxietano (DME) (1,0 ml) en un matraz de tres bocas de 100 ml se añadieron secuencialmente cloruro de litio (37,6 mg) y clorotrimetilsilano (TMSCl) (11,3 µl). La mezcla se calentó a 75 °C, se añadió gota a gota a 1-bromociclopropano carboxilato de metilo y se agitó adicionalmente a 75 °C durante 2 horas (esta solución se denomina como la solución 1). En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió N-metil-2-pirrolidona (NMP) (1,0 ml), se desgasificó y se cargó con argón. Bis (tri-terc-butilfosfina) paladio (0) (Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>) (23 mg) se añadió al anterior, se agitó durante 10 minutos antes de la adición del compuesto preparado en el Ejemplo 11 (200 mg). La mezcla se calentó a 95 °C y la solución 1, preparada como anteriormente se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a 95 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se filtró con celite. El filtrado se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido se filtró, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 80:20 → 50:50 → 0:100) para dar el compuesto del título (143 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,42 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 13: Ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-(3-pentanyl)-1-piperidinil)carbonil)amino)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

25



El compuesto del título (12,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas se obtuvo llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 12 (22,4 g), cloroforniato de 2,2,2-tricloroetilo y 4-(2-etilbutil)-4-piperidinol en lugar de 4-isobutil-4-piperidinol.

CCF: Rf 0,32 (cloroformo:etanol = 20:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,25-3,09 (m, 2H), 1,69-1,43 (m, 8H), 1,23-1,10 (m, 5H), 1,07-0,88 (m, 7H).

35

Ejemplos 13(1) a 13(8)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos se obtuvieron llevando a cabo los procesos con los mismo fines que el Ejemplo 10 → Ejemplo 11 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 usando 1,3-difluoro-5-nitrobenceno; 4-yodofenol o un derivado de fenol correspondiente en vez del mismo; 4-fluorofenol o un derivado de fenol correspondiente en vez del mismo; cloroforniato de 2,2,2-tricloroetilo; 1-bromociclopropano carboxilato de metilo o un bromuro correspondiente en vez del mismo; y 4-isobutil-4-piperidinol o un derivado de piperidina correspondiente en vez del mismo.

Ejemplo 13 (1): Ácido 1-{4-[3-((4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,32 (m, 2H), 7,01 (d, 4H), 6,88-6,97 (m, 3H), 6,55-6,61 (m, 1H), 6,31-6,32 (m, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 4H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 7H), 0,97 (m, 2H), 0,84 (t, 6H).

50

Ejemplo 13 (2): Ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino]fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,16 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,29 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,62-

55

3,75 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 1,79 (dquin, 1H), 1,39-1,64 (m, 6H), 1,34 (d, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo 13 (3): Ácido 1-{4-[3-(3,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,47 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,30 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 1H), 7,04-6,92 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 6H), 1,39 (d, 2H), 1,22-1,13 (m, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 13 (4): Ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,43-7,57 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 6,91-7,16 (m, 8H), 6,86 (t, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,25-3,41 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,48-1,63 (m, 2H), 1,07-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 13 (5): Ácido 1-{4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,62 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,22 (m, 2H), 7,10 (td, 1H), 6,99-6,81 (m, 5H), 6,62 (t, 1H), 6,28 (t, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,67-1,44 (m, 6H), 1,38 (d, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 13 (6): Ácido 1-{2-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11-7,20 (m, 1H), 6,95-7,07 (m, 4H), 6,88 (t, 1H), 6,60-6,74 (m, 3H), 6,28 (t, 1H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,12-3,27 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 6H), 1,36 (d, 2H), 1,06-1,14 (m, 2H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 13 (7): Ácido 1-{4-[3-[[4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,15 (diclorometano:metanol = 10:1);

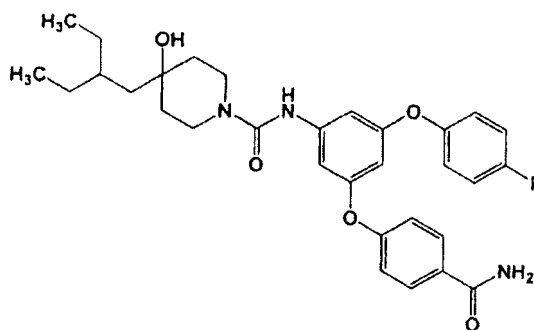
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,07-6,84 (m, 8H), 6,73 (s, 1H), 6,60-6,50 (m, 2H), 6,28 (t, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 12H), 1,41-1,31 (m, 4H).

Ejemplo 13 (8): Ácido 1-{3-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,16 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26-7,21 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,77-6,64 (m, 4H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,40-6,33 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 1,82 (dt, 1H), 1,63-1,51 (m, 6H), 1,39 (d, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 14: N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida



Se obtuvo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 10 → Ejemplo 11 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 usando 1,3-difluoro-5-nitrobenzoceno; un derivado de fenol correspondiente en el lugar del 4-yodofenol; 4-fluorofenol; cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo; y 4-(2-etilbutil)-4-piperidinol en el lugar de 4-isobutil-4-piperidinol.

CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (d, 2 H), 6,99-7,08 (m, 6H), 6,79 (s, <sup>1</sup>H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,11-3,36 (m, 2H), 1,25-1,62 (m, 11H), 1,15 (s, 1H), 0,78-0,94 (m, 6H).

Ejemplos 14(1) a 14(30)

5 Los compuestos de los siguientes Ejemplos se obtuvieron llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 10 → Ejemplo 11 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 usando 1,3-difluoro-5-nitrobenzoceno; un derivado de fenol correspondiente en el lugar del 4-yodofenol; 4-fluorofenol o un derivado de fenol correspondiente en vez del mismo; cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo; y un derivado de piperidina correspondiente en el lugar de 4-isobutil-4-piperidinol.

Ejemplo 14 (1): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,34 (diclorometano:metanol = 30:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79-7,94 (m, 2H), 6,90-7,17 (m, 7H), 6,77 (t, <sup>1</sup>H), 6,42 (s, 1H), 6,29-6,39 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 3,18-3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,19-1,66 (m, 11H), 1,06 (s, 1H), 0,75-0,92 (m, 6H).

Ejemplo 14 (2): 5-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-piridinacarboxamida

CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,11-6,91 (m, 5H), 6,77 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,34 (t, 1H) 5,52 (s a, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,40-3,18 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,47-1,20 (m, 7H), 1,06 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (3): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,78 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 6H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 14 (4): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,78 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,06-6,85 (m, 7H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 14 (5): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[3-metil-4-piridinil]oxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,45 (acetato de etilo:metanol = 20:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (s. a., 1H), 8,28 (d, 1H), 7,09-6,95 (m, 4H), 6,91 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,32 (t, 1H) 3,87-3,72 (m, 2H), 3,36-3,16 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,79-1,46 (m, 4H), 1,46-1,21 (m, 7H) 1,11 (s a, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (6): N-{3-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil}-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 3:7);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (d, 1H), 7,09-6,92 (m, 5H), 6,72 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,20 (t, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,35-3,17 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,67-1,55 (m, 4H), 1,44-1,27 (m, 7H), 1,04 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (7): 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-(4-sulfamoilfenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,36 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,27-7,09 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 1,46-1,24 (m, 11H), 0,78 (t, 6H).

Ejemplo 14 (8): 4-(4-bromofenil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-(4-sulfamoilfenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,64 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,48' (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,27-7,10 (m, 6H), 7,08 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 14 (9): 4-(4-bromofenil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

5 CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:2);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,05-7,01 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,36 (dd, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,66 (s a, 1H).

10 Ejemplo 14 (10): N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperidinacarboxamida

15 CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:2);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,37 (dd, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,71 (s a, 1H).

Ejemplo 14 (11): N-[3-(4-carbamoil-3-metilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

20 CCF: Rf 0,15 (hexano:acetato de etilo = 3:7);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40 (d, 1H), 7,09-6,95 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,73 (t, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 5,95 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,33-3,09 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,64-1,45 (m, 4H), 1,43-1,26 (m, 7H), 1,12 (s, 1H), 0,84 (t, 6H).

25 Ejemplo 14 (12): N-[3-(2-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

30 CCF: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 3:7);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (dd, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,21 (t, <sup>1</sup>H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,79 (t, <sup>1</sup>H), 6,41 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 5,73 (s a, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,34-3,15 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,44-1,29 (m, 7H), 1,06 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (13): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinacarboxamida

35 CCF: Rf 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,74 (m, 2H), 7,10-6,84 (m, 6H), 6,84 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,80-1,40 (m, 5H), 1,20-1,08 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

Ejemplo 14 (14): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinacarboxamida

40 CCF: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,61 (s, 1H), 7,90 (d, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,32-7,05 (m, 11H), 7,00 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 14 (15): N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-(4-sulfamoilfenoxi)fenil]-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

45 CCF: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1:2);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 6H), 6,94 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,45 (s a, <sup>1</sup>H), 6,36 (dd, 1H), 4,77 (s a, 2H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H).

50 Ejemplo 14 (16): N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

55 CCF: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1:2);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 6H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,45 (s a, <sup>1</sup>H), 6,36 (dd, 1H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 14 (17): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

60 CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87-7,71 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,09-6,91 (m, 7H), 6,86 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,20-5,40 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,60 (s, 1H).

65

Ejemplo 14 (18): N-[3-(4-carbamoilo-2-clorofenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

5 CCF: Rf 0,67 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,02 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,18-7,00 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,23 (t, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,64-1,42 (m, 11H), 0,86 (t, 6H).

Ejemplo 14 (19): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

10 CCF: Rf 0,49 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, 2H), 6,93-7,12 (m, 6H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,44 (s a, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,77 (s a, 2H), 3,63-3,84 (m, 2H), 3,27 (ddd, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,63-1,94 (m, 4H), 1,21 (s, 9H).

15 Ejemplo 14 (20): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-4-isopropil-1-piperidinacarboxamida

20 CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,30 (s a, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,13-7,04 (m, 4H), 7,02 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,49-1,27 (m, 5H), 0,81 (d, 6H).

Ejemplo 14 (21): N-[3-(4-carbamoilo-3-clorofenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

25 CCF: Rf 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (m, 2H), 7,10-6,80 (m, 8H), 6,58-6,30 (m, 3H), 5,78 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 11H), 1,04 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (22): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-cicloheptil-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

30 CCF: Rf 0,27 (acetato de etilo);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, 2H), 6,96-7,09 (m, 6H), 6,85 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,34 (t, 1H) 6,04 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,22 (d, 2H) 1,16-1,88 (m, 17H), 1,07 (s, 1H).

35 Ejemplo 14 (23): N-[3-(4-carbamoilfenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etil-1-buten-1-il)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

40 CCF: Rf 0,48 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (d, 2H), 6,93-7,18 (m, 6H), 6,70-6,93 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,77 (d a, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,62 (d, 2H) 3,18-3,52 (m, 2H), 2,36 (c, 2H), 2,01 (c, 2H), 1,46-1,88 (m, 4H), 1,31-1,46 (m, 1H), 0,99 (c, 6H).

Ejemplo 14 (24): 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(metilsulfamoil)fenoxi]fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

45 CCF: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 3:7);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83-7,71 (m, 2H), 7,12-6,96 (m, 6H), 6,93 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 4,36 (c, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,38-3,09 (m, 2H), 2,66 (d, 3H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 7H), 1,08 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (25): N-[3-[4-(dimetilsulfamoil)fenoxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

55 CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 3:7);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77-7,66 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 6H), 6,95 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,68-1,50 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 7H), 1,04 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (26): 4-(2-etilbutil)-N-[3-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

60 CCF: Rf 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,10-6,98 (m, 5H), 6,76 (t, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,66-1,20 (m, 11H), 1,07 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

65 Ejemplo 14 (27): 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[3-hidroxi-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (d, 1H), 6,89-7,07 (m, 5H), 6,82 (s a,  $^1\text{H}$ ), 6,39-6,63 (m, 3H), 6,30 (s a, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,18-3,36 (m, 2H), 3,03 (s a, 3H), 1,55-1,63 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 6H), 0,85 (t, 6H).

5 Ejemplo 14 (28): N-[3-(4-carbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-5-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93-7,08 (m, 5H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,26-6,31 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,18-3,33 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 4H), 1,29-1,43 (m, 7H), 0,85 (t, 6H).

Ejemplo 14 (29): 4-(2-etilbutil)-N-{3-[4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,29 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

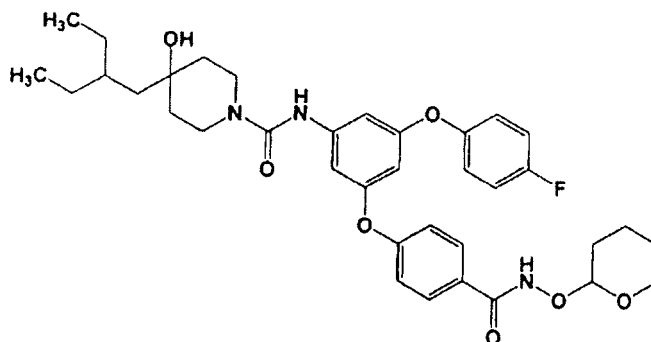
15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83 (dd, 2H), 7,10 (dd, 2 H), 7,01-7,05 (m, 4 H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,33-6,36 (m, 1H), 3,77 (dt, 2H), 3,21-3,34 (m, 2H), 3,10 (c, 2H), 1,57-1,65 (m, 4H), 1,32-1,44 (m, 7H), 1,24-1,32 (m, 3H), 1,02 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

20 Ejemplo 14 (30): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 3:7);

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83-7,58 (m, 2H), 7,10-6,93 (m, 6H), 6,80 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,07 (s a, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,39-3,14 (m, 2H), 3,00 (d, 3H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 7H), 1,03 (s, 1H), 0,86 (t, 6H).

Ejemplo 15: 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{4-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)carbamoil]fenoxi}fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida



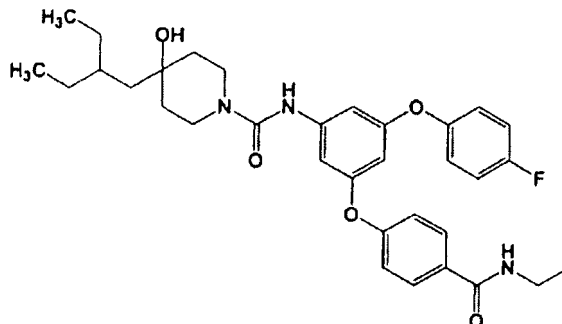
30 El compuesto preparado en el Ejemplo 9(1) (20 mg) se disolvió en DMF (200  $\mu\text{l}$ ), se añadió a O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (4,2 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (19 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (15 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con MTBE. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa de cloruro de amonio y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (19.6 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 10:1).

Ejemplos 15(1) a 15(7)

45 Se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos se obtuvieron llevando a cabo el proceso con el mismo fin que el Ejemplo 15 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 9(1) y un derivado de amina correspondiente en el lugar de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina.

Ejemplo 15 (1): 4-(2-etilbutil)-N-{3-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida



5 CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77-7,64 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 6H), 6,83-6,75 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,13-5,96 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,34-3,16 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,43-1,29 (m, 7H) 1,25 (t, 3H), 1,04 (s, 1H) 0,85 (t, 6H).

10 Ejemplo 15 (2): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(isopropilcarbamoil)fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

15 CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, 2H), 7,07-6,97 (m, 6H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 5,92-5,78 (m, 1H), 4,36-4,14 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,38-3,13 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 4H), 1,45-1,30 (m, 7H), 1,26 (d, 6H), 1,03 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

20 Ejemplo 15 (3): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

25 CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 1:2);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45-7,34 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 6H), 6,83 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (t, 1H) 3,89-3,49 (m, 10H), 3,34-3,17 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 7H), 1,05 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

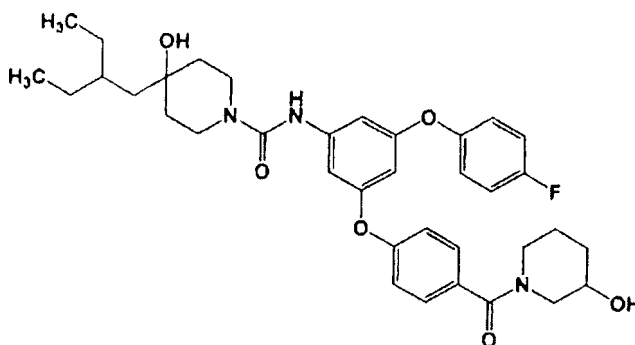
30 Ejemplo 15 (4): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-[(3-hidroxi-1-azetidil)carbonil]fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

35 CCF: Rf 0,25 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58-7,49 (m, 2H), 7,08-6,95 (m, 6H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,78-4,52 (m, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,24-3,83 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,34-3,01 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,60-1,52 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 7H), 1,24 (d, 1H), 0,83 (t, 6H).

40 Ejemplo 15 (5): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55-7,40 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,65-4,35 (m, 1H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,67-3,34 (m, 2H), 3,30-3,05 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 7H), 1,16 (s a, 1H) 0,84 (t, 6H).

Ejemplo 15 (6): 4-(2-etilbutil)-N-{3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]fenoxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida





CCF: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 10:1);

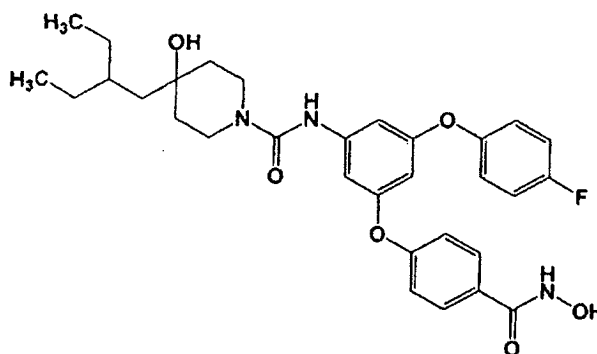
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 6H), 6,93 (t, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,40-3,90 (m, 3H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,41-3,07 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 6H), 1,43-1,24 (m, 7H), 1,17 (s a, 1H), 0,84 (t, 6H).

5 Ejemplo 15 (7): 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{4-[(3-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]fenoxi}fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

CCF: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 10:1);

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (d, 2H), 7,06-6,94 (m, 6H), 6,93-6,72 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,05-3,50 (m, 4H), 3,49-3,10 (m, 5H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 6H), 1,40-1,20 (m, 7H), 1,20 (d, 1H), 0,84 (t, 6H).

15 Ejemplo 16: 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[4-(hidroxicarbamoil)fenoxi]fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida



20 El compuesto preparado en el Ejemplo 15 (19 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 mol/l, 0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró antes de la purificación en CCF preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (5,1 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 10:1);

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (d, 2H), 7,15-6,99 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,44-1,26 (m, 7H), 0,87 (t, 6H).

Ejemplo 17: 2-metil-2-propanil-3-hidroxi-3-isobutil-1-azetidincarboxilato

30 En una atmósfera de argón, a un matraz de tres bocas de 100 ml se añadió una solución de cloruro de lantano /2 cloruro de litio 0,6 M (LaCl<sub>3</sub>/2LiCl) en THF (31,0 ml) que se añadió a una solución de cloruro de isobutilmagnesio 2,0 M en THF (6,9 ml) enfriando a la vez a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de la adición de 2-metil-2-propanil-3-oxo-1-azetidincarboxilato (1,6 g) disuelto en THF (4,0 ml) a 0 °C. La solución de reacción se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 15 horas antes de la adición de una solución acuosa de ácido acético al 5 % (30 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación para dar una sustancia oleosa de color pardo (3,2 g). La sustancia se purificó por cromatografía en columna (cromatografía líquida preparativa de media presión W-prep 2XY de Yamazen Corporation (columna: columna principal 2l, columna de inyección L; hexano:acetato de etilo 9:1 → 7:3)) para dar el compuesto del título (2,0 g) que tenía las propiedades físicas siguientes.

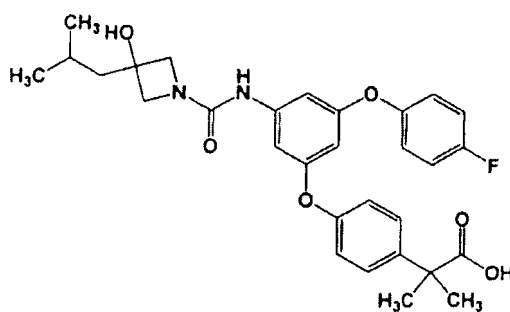
CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

40 Ejemplo 18: 3-isobutil-3-azetidinol

A un matraz evaporativo de forma piriforme de 200 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 17 (2,0 g) y metanol (9 ml) y a continuación una solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo 4 N (11 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió a una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (43,5 ml) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (973.5 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto del título resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

50 CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol = 3:1).

Ejemplo 19: Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(3-hidroxi-3-isobutil-1-azetidini)carbonil]amino]fenoxi}fenil}-2-metilpropanoico



Se obtuvo el compuesto del título (41 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 18 (64,6 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo 7 (342,5 mg).

CCF: Rf 0.15 (diclorometano:etanol = 20:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (d, 2H), 6,87-7,11 (m, 6H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,21-6,37 (m, 2H), 3,70-4,01 (m, 4H), 2,55 (s a, 2H), 1,72-1,97 (m, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,56 (s, 6H), 0,91 (d, 6H).

#### 10 Ejemplos 19(1) a 19(9)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos se obtuvieron llevando a cabo el proceso con el mismo fin que el Ejemplo 19 usando un derivado de amina cíclica correspondiente en el lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 y el compuesto preparado en el Ejemplo 7.

15 Ejemplo 19 (1): Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(3-hidroxi-3-isobutil-1-pirrolidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0.13 (diclorometano:etanol = 20:1);

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,39 (m, 2H), 6,89-7,07 (m, 6H), 6,84 (t, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,39-3,66 (m, 3H), 3,26 (d, 1H), 2,52 (s a, 2H), 1,73-2,06 (m, 3H), 1,44-1,68 (m, 8H), 0,97 (dd, 6H).

25 Ejemplo 19 (2): Ácido 2-{4-[3-(((3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0.31 (diclorometano:etanol = 20:1);

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,43 (m, 2H), 6,90-7,10 (m, 6H), 6,77 (t, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,20-4,48 (m, 1H), 3,94 (ddd, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,19-3,42 (m, 2H), 1,99-2,25 (m, 2H), 1,73-1,97 (m, 2H), 1,34-1,69 (m, 9H), 0,98 (dd, 6H).

35 Ejemplo 19 (3): Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(3-hidroxi-3-isopropil-1-pirrolidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 10:1);

40 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,42-7,34 (m, 2H), 7,14-6,94 (m, 6H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,48-3,32 (m, 2H), 2,04-1,68 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 0,98 (d, 6H).

45 Ejemplo 19 (4): Ácido 2-{4-[3-[(3-ciclopentil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 10:1);

50 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41-7,34 (m, 2H), 7,15-6,95 (m, 6H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,89 (t, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,78-1,40 (m, 8H).

55 Ejemplo 19 (5): Ácido 2-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41-7,35 (m, 2H), 7,13-6,94 (m, 6H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,47-3,32 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 7H), 1,55 (s, 6H), 1,49-1,09 (m, 6H).

Ejemplo 19 (6): Ácido 1-{4-[3-[(3-ciclopentil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,26 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 4H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,32 (t, 1H),

6,20 (s, 1H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,77-1,49 (m, 8H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 19 (7): Ácido 1-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,26 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 1,99-1,55 (m, 9H), 1,47-1,31 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 6H).

Ejemplo 19 (8): Ácido 2-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenoxi}-2-metilpropanoico

CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05-6,94 (m, 4H), 6,92-6,86 (m, 4H), 6,75 (t, <sup>1</sup>H), 6,60 (t, 1H), 6,30-6,25 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,24-1,11 (m, 5H).

Ejemplo 19 (9): Ácido 1-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenoxi}ciclopropanocarboxílico

CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06-6,92 (m, 4H), 6,89-6,78 (m, 4H), 6,63-6,51 (m, 3H), 6,29 (t, 1H), 3,50-3,29 (m, 3H), 3,15 (d, 1H), 1,89-1,59 (m, 6H), 1,58-1,48 (m, 3H), 1,35-1,03 (m, 8H).

Ejemplo 20: 4-[[3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenil]tio]benzoato de metilo

En una atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 10 (6,01 g) se disolvió en DMA (60 ml), carbonato potásico (7,62 g) y 4-carbometoxibenceno tiol (2,80 g) se añadieron al anterior y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo con MTBE, se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para dar el compuesto del título (2,28 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,59 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 21: 4-[[3-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenil]tio]benzoato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 20 (1,12 g) y ácido acético (11,2 ml) se disolvió en agua (0,86 ml), a la que se ha añadido hierro (777 mg) a pequeñas porciones y la reacción se dejó continuar a 90 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se usó celite (nombre comercial) para la filtración y el filtrado se concentró a presión reducida tras la adición de tolueno. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo, se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución saturada de cloruro, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1) para dar el compuesto del título (830 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 22: Ácido 4-[[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenil]tio]benzoico

Se obtuvo el compuesto del título (12,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 21; cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo; y 4-(4-fluorofenil)-4-piperidinol en el lugar de 4-isobutil-4-piperidinol.

CCF: Rf 0,52 (cloroformo:metanol:etanol = 9:1:0,1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,73, 2,00, 3,32-3,44, 4,03, 6,62, 6,95-7,18, 7,24-7,36, 7,46-7,55, 7,86-7,99.

Ejemplo 23: 4-hidroxi-4-isobutil-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc butilo

En una atmósfera de argón, en un matraz evaporativo piriforme de 50 ml se pesó una solución de un complejo de cloruro de lantano cloruro de litio en THF (15,6 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isobutilmagnesio en THF (3,5 ml) y se agitó a 0 °C durante 3 horas. Una solución de 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) en THF (2,0 ml) se añadió gota a gota adicionalmente. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se calentó a 25 °C, se vertió en ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(hexano:acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para dar el compuesto del título (450 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

5 Ejemplo 24: clorhidrato de 2-metil-4-isobutil-4-hidroxipiperidina

En un matraz evaporativo piriforme de 100 ml se pesó el compuesto preparado en el Ejemplo 23 (440 mg) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/l) en 1,4-dioxano (5.0 ml). La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos antes de la concentración para dar el compuesto del título (336 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,01 (d, 6H), 1,34 (d, 3H), 1,50-1,58 (m, 3H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 3,03 (dt, 1H), 3,27-3,38 (m, 2H).

15 Ejemplo 25: Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-2-metil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

Se obtuvo el compuesto del título (60 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 24 (48 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo 7 (100 mg).

20 CCF: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97 (dd, 6H), 1,36 (t, 2H), 1,38 (d, 3H), 1,47-1,75 (m, 10H), 1,77-1,89 (m, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 6,29 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,96-7,02 (m, 6H), 7,35 (d, 2H).

25 Ejemplo 26: 2-(benzhidrilidenamino)-2-[4-(3-(4-fluorofenoxi)-5-nitro-fenoxi)fenil]acetato de etilo

Al compuesto preparado en el Ejemplo 11 (1,0 g) se añadieron etil[(difenilmetileno) amino]acetato (652 mg) y fosfato de potasio (1,41 g) y se suspendió en tolueno (7,4 ml). El sistema de reacción se desgasificó, se purgó con argón, se añadió Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (23 mg), se desgasificó de nuevo y se purgó con argón. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 17 horas, se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH 7 mediante la adición de agua y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 9:1) para dar el compuesto del título (456 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,36 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 27: amino{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenoxi]fenil}acetato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 26 (356 mg) se disolvió en etanol (4 ml) y DME (3 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción concentrada se enfrió a 0 °C, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 60:40) para obtener el compuesto del título (253 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 28: 2-(benciloxicarbonilamino)-2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenoxi]fenil]acetato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 27 (253 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,5 ml) y se añadió hidrogenocarbonato sódico (100 mg) y cloroformiato de bencilo (112 mg) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 85:15) para dar el compuesto del título (234 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 5:1).

Ejemplo 29: 2-[4-[3-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-2-(benciloxicarbonilamino)acetato de etilo

Al compuesto preparado en el Ejemplo 28 (253 mg) se añadieron hierro (166 mg), cinc (194 mg), cloruro de amonio (32 mg), agua (0,2 ml) y etanol (1,5 ml) y se agitó a 70 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró con celite. Al filtrado resultante se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (278 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

65 CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 30: Ácido amino(4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil)amino]fenoxi)fenil)acético

Se obtuvo el compuesto del título (28,4 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 6 usando el compuesto

- 5 preparado en el Ejemplo 29 y 4-isobutil-4-piperidinol.  
CCF: Rf 0,15 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso = 160:30:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45 (d, 2H), 7,13-6,97 (m, 6H), 6,83 (dt, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,29-3,16 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

10 Ejemplo 31: 3-(dietilcarbamoil)-1-pirrolidinacarboxilato de bencilo

En una atmósfera de argón, se disolvió ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-3-pirrolidinacarboxílico (500 mg) en DMF (5 ml), se añadió N,N-dietilamina (0,293 g), adicionalmente EDC (769 mg) y HOBt (542 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con

- 15 ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro antes de la destilación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 0:1) para dar el compuesto del título (556 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38-7,25 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,75-3,04 (m, 8H), 2,20 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,11 (t, 3H).

20 Ejemplo 32: N,N-dietil-3-pirrolidinacarboxamida

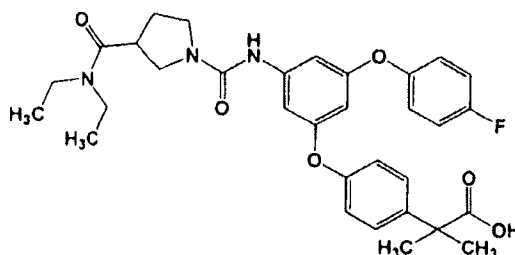
El compuesto preparado en el Ejemplo 31 (556 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se añadió paladio al 5 % sobre carbón (100 mg) y la solución de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a

- 25 temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se filtró con celite y el disolvente se eliminó mediante destilación para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto del título resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,50-2,74 (m, 8H), 1,97 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,11 (t, 3H).

30 Ejemplo 33: Ácido 2-{4-[3-((3-(dietilcarbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

Se obtuvo el compuesto del título (59,4 g) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 32 (29,8 mg) y el

- 35 compuesto preparado en el Ejemplo 7 (100 mg).



CCF: Rf 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (m, 2H), 7,98-6,88 (m, 7H), 6,68 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,74-3,12 (m, 8H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,19 (t, 3H), 1,09 (t, 3H).

- 40

Ejemplo 33 (1): Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-((3-(isopropilcarbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

Se obtuvo el compuesto del título (63,6 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo el proceso con el mismo fin que el Ejemplo 33 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 7 (100 mg) y un derivado de

- 45 pirrolidina correspondiente (27,4 mg) en el lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 32.  
CCF: Rf 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (m, 2H), 7,04-6,80 (m, 7H), 6,68 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,11 (m, 6H).

- 50

Ejemplo 34: 3,5-dinitrobenzoato de metilo

En metanol (100 ml) se disolvió cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo y diisopropiletilamina (4,53 ml) se añadió al anterior enfriando a la vez con hielo. La solución de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación. La sustancia resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con

- 55 agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro antes de la destilación del disolvente para dar el compuesto del título (4,73 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 5:1).

Ejemplo 35: 3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzoato de metilo

- 5 El compuesto preparado en el Ejemplo 34 (4,73 g) se disolvió en DMF (40 ml), se añadió 4-fluorofenol (2,34 g) y fosfato de potasio (5,32 g) y se agitó durante una noche a 80 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro antes de la destilación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1) para dar el compuesto del título (4,81 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.
- 10 CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 5:1).

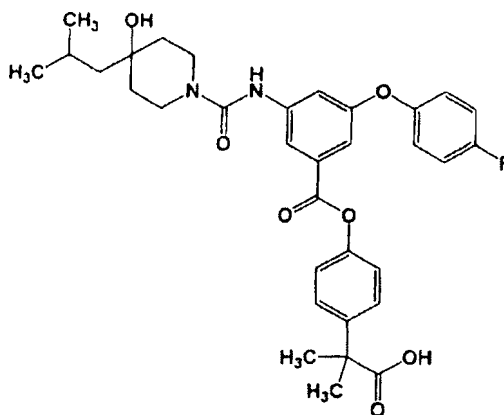
Ejemplo 36: 3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]benzoato de metilo

- 15 Se obtuvo el compuesto del título (495 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 35 y 4-isobutil-4-piperidinol.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,20 (m, 7H), 5,13 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 6H).
- 20

Ejemplo 37: Ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]benzoico

- El compuesto preparado en el Ejemplo 36 (495 mg) se disolvió en metanol (5 ml), se añadió a una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1,11 ml) y se agitó a 45 °C durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con la cantidad equivalente de ácido clorhídrico antes de la destilación del disolvente, dilución con etanol, filtración y desalación para dar el compuesto del título (490 mg). El compuesto del título resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25

- Ejemplo 38: Ácido 2-(4-[[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]benzoil]oxi]fenil)-2-metilpropanoico
- 30



- 35 En una atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 37 (75 mg) se disolvió en DMF (1 ml), se añadió EDC (55,5 mg), HOBT (39,1 mg), diisopropiletilamina (0,05 ml) y 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de bencilo (56,5 mg) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro antes de la destilación del disolvente. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml) y acetato de etilo (1 ml), se añadió paladio al 5 % sobre carbón (50 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con celite y el disolvente se eliminó mediante destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina (cloroformo:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (59,1 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.
- 40 CCF: Rf 0,62 (cloroformo:metanol = 5:1);
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,18-6,90 (m, 6H), 3,79 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 4H), 1,52 (s, 6H), 1,37 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).
- 45

Ejemplo 39: 4-ciclopropil-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-(hidroximetil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida

- 50 En una atmósfera de argón, 3-[[4-(4-ciclopropil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo (201 mg) que se obtuvo con el mismo procedimiento que el Ejemplo 36 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 35 y 4-ciclopropil-4-piperidinol en lugar de 4-isobutil-4-piperidinol se disolvió en THF (10 ml), se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,407 ml, 1,0 M, una solución en tolueno) y se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La

solución de reacción se añadió a una solución acuosa de sulfato sódico y se filtró con celite y el disolvente se eliminó mediante destilación. La solución de reacción se diluyó además con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro antes de la destilación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 →

5 0:1) para dar el compuesto del título (161 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 5H), 6,79 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 4H), 0,89 (m, 1H), 0,39-0,32 (m, 4H).

10 Ejemplo 40: Ácido 2-(4-[[3-[[[(4-ciclopropil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenoxi)encil]oxi]fenil)-2-metilpropanoico

En una atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 39 (153 mg) se disolvió en THF (12 ml), se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 3 (89,2 mg), azodicarboxilato de diisopropilo (0,114 ml) y trifetilfosfina (110 mg) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro antes de la destilación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 0:1). El producto resultante se disolvió adicionalmente en metanol (2 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,575 ml) y se agitó a 45 °C durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con la cantidad equivalente de ácido clorhídrico antes de la concentración y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina (cloroformo:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (99,0 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,58 (cloroformo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30-6,70 (m, 10H), 6,67 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 0,93 (m, 1H), 0,44-0,32 (m, 4H).

20 Ejemplo 41: N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-hidroxifenil]-4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinacarboxamida

Se obtuvo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 usando 1,3-difluoro-5-nitrobenceno, fenilmetanol, 4-fluorofenol y 4-isobutil-4-piperidinol.

30 CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo 42: {4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]-feno]fenil] (oxo)acetato de etilo

35 El compuesto preparado en el Ejemplo 41 (100 mg) y 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (73 mg) se disolvieron en DMF (0,7 ml), se añadió carbonato de cesio (79 mg) y se agitó a 60 °C. Después de 2 horas and 4 horas del inicio de la reacción, se añadieron respectivamente 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (73 mg), y 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (73 mg) y carbonato de cesio (132 mg) y la agitación se continuó durante un total de 18 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido tras destilación a presión reducida se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para dar el compuesto del título (43 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 43: {4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]-feno]fenil] (hidroxi)acetato de etilo

50 El compuesto preparado en el Ejemplo 42 (43 mg) se disolvió en metanol (1 ml) y se agitó a 0 °C. A la solución de reacción se añadió borohidruro sódico (3 mg), se agitó a durante 15 minutos, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido tras destilación a presión reducida se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 → 50:50) para dar el compuesto del título (24 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 CCF: Rf 0,12 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 44: Ácido {4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]-feno]fenil] (hidroxi)acético

60 El compuesto preparado en el Ejemplo 43 (24 mg) se disolvió en metanol (0,4 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (52 µl) y se agitó a 35 °C durante 13 horas. A la solución se añadió ácido clorhídrico 1 N para la neutralización a 0 °C y se añadió agua y acetato de etilo para la extracción. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La destilación a presión reducida proporcionó el compuesto del título (21,6 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,16 (diclorometano:metanol:ácido acético = 100:10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (d, 2H), 7,03-6,90 (m, 6H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,27 (t, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 1,77 (td, 1H), 1,63-1,46 (m, 4H), 1,34 (d, 2H), 0,92 (d, 6 H).

5 Ejemplo 45: N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-(4-{2-metil-1-[(metilsulfonyl)amino]-1-oxo-2-propanil}fenoxi)fenil]-4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinacarboxamida

10 El compuesto preparado en el Ejemplo 9 (320 mg), metanosulfonamida (80 mg), EDC (160 mg) y 4-dimetilaminopiridina (104 mg) se suspendieron en diclorometano (12 ml) y la suspensión se calentó a 70 °C durante 2 horas en un horno microondas. La solución de reacción se sometió a destilación a presión reducida, a continuación se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con una solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se sometió a destilación del disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 16:1). El residuo resultante se lavó adicionalmente con hexano y t-butil metil éter para dar el compuesto del título (215 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 8:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, 2H), 7,16-6,97 (m, 6H), 6,85 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 5H), 1,98-1,76 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

20 [Método para preparar cristales del presente compuesto]

Los compuestos de los Ejemplos en la presente invención pueden cristalizarse de acuerdo con los métodos descritos en Ejemplos o métodos similares de los anteriores.

25 Los cristales se sometieron a medición en las siguientes condiciones y se obtuvieron las propiedades físicas descritas en los Ejemplos.

[1] Espectro de difracción de rayos X en polvo

<Condiciones de medición>

30 Instrumento: BRUKER D8 DISCOVER con GADDS de BRUKER axs;  
Objetivo: Cu;  
filtro: ninguno;  
Tensión: 40 kV;  
35 Corriente: 40 mA;  
Tiempo de exposición: 3 min.

[2] Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

40 <Condiciones de medición>

Instrumento: DSC 822e de METTLER TOLEDO;  
Cantidad de muestra: 1 a 2 mg;  
Celda de muestra: cesta de aluminio de 40 µl;  
45 flujo de nitrógeno gas: 40 ml/min;  
Velocidad de calentamiento: 10 °C/min (25 a 220 °C, 25 a 240 °C, 25 a 250 °C).

Ejemplo A: Cristal de ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico (cristal de tipo A)

50 En el Ejemplo 9, se añadió acetato de etilo al producto purificado obtenido (7 v/p) y se agitó de 0 a 30 °C. La solución se filtró una vez, se añadió tolueno (3 v/p), se añadió un cristal de siembra y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se añadió tolueno a la mezcla (10 v/p), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. El cristal resultante se filtró y lavó con tolueno (2 v/p) para dar el cristal del título. En las Figs 1 y 2 se muestran el espectro de difracción de rayos X en polvo y el diagrama de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del cristal resultante, respectivamente. El ángulo de difracción 2θ y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X en polvo se muestran en la siguiente tabla.

espectro de difracción de rayos X en polvo:

60

[Tabla 1]

Ángulo de difracción 2θ (grados)	Intensidad relativa (%)
6,6	100
7,9	14,8



9,5	91,9
10,1	25,4
13,0	46
13,4	42,9
14,0	24,2
15,3	18,5
16,6	39,5
17,3	44,6
18,3	49,5
19,0	47,8
19,6	50,1
20,0	31,3
21,1	18
22,8	23,6
23,5	23
23,8	23,8
24,4	14

El presente cristal mostró el inicio del pico endotérmico a aproximadamente 143 °C.

5 Ejemplo B: Cristal de ácido 2-{4-[3-({4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil}carbonil)amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico (cristal de tipo A)

10 El compuesto preparado en el Ejemplo 9(20) se añadió con etanol (35 v/p) y agua (10 v/p). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 70 °C para la disolución. La solución se dejó enfriar de 70 °C a 25 °C y a continuación se recogió el cristal resultante por filtración y se secó a presión reducida para dar el cristal del título. Se analizó el cristal resultante y en las Figs 3 y 4 se muestran el espectro de difracción de rayos X en polvo y su diagrama de calorimetría de barrido diferencia, respectivamente. El ángulo de difracción  $2\theta$  y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X en polvo se muestran en la siguiente tabla.

15 espectro de difracción de rayos X en polvo:

[Tabla 2]

Ángulo de difracción $2\theta$ (grados)	Intensidad relativa (%)
5,8	17,4
7,3	100
8,8	10,5
9,7	9,7
10,5	10,5
11,4	16,6
11,6	17,3
12,4	11,3
13,7	14,6
14,3	14,1
15,1	32,9

15,7	15
16,7	63,1
17,3	27
18,3	31
19,5	40,5
20,3	23
21,0	35
21,4	38,6
22,7	23,6
23,5	11,5
24,7	40,1

El presente cristal mostró el inicio del pico endotérmico a aproximadamente 170 °C.

5 Ejemplo C: Cristal de ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-(3-pentanol)-1-piperidinil]carbonil)amino]fenil]ciclopropanocarboxílico (cristal de tipo A)

10 Al compuesto preparado en el Ejemplo 13 se añadieron 15 µl de etanol (15 v/v). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 70 °C para la disolución. La solución se dejó enfriar de 70 °C a 25 °C y a continuación se recogió el cristal resultante por filtración y se secó a presión reducida para dar el cristal del título. Se analizó el cristal resultante y en las Figs. 5 y 6 se muestran el espectro de difracción de rayos X y el diagrama de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del mismo, respectivamente. El ángulo de difracción 2θ y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X en polvo se muestran en la siguiente tabla.

15 espectro de difracción de rayos X en polvo:

[Tabla 3]

Ángulo de difracción 2θ (grados)	Intensidad relativa (%)
7,7	82,5
11,9	35,2
14,0	22,7
15,6	40,8
16,3	42,2
16,7	100
17,8	94,9
18,3	39,6
18,9	54,3
19,4	27,9
19,9	36,7
20,2	74,2
21,3	73,3
21,7	41,6
22,4	37,4
22,9	47,9
23,3	40,3

24,1	26
------	----

El presente cristal mostró el inicio del pico endotérmico a aproximadamente 182 °C.

[Ejemplos experimentales]

5 Se verificaron los efectos de los presentes compuestos basándose en los métodos experimentales que se muestran a partir de ahora en el presente documento como los ejemplos biológicos experimentales y los ejemplos físicos experimentales.

10 Ejemplo Experimental Biológico 1: Evaluación de la actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> vigilando el cambio en la concentración intracelular de iones calcio

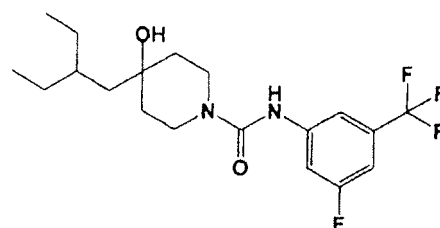
15 Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan en exceso el gen S1P<sub>2</sub> humano se cultivaron en medio F12 de Ham que suero de feto de bovino al 10 % (FBS), un agente antibiótico/antifúngico y G418. Las células CHO que expresan en exceso el gen S1P<sub>2</sub> de rata se cultivaron en medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 %, penicilina/estreptomicina y blasticidina S. Las células cultivadas se incubaron en una solución Fura2-AM (5 μM) [un medio F12 de Ham que contiene FBS (10 %), tampón HEPES (20 mM, pH 7,2 a 7,5) y probenecid (2,5 mM)] a 37 °C durante 60 minutos. Las células se lavaron dos veces con tampón HEPES que contiene solución salina equilibrada de Hank (20 mM, pH 7,2 a 7,5) y probenecid (2.5 mM) y se sumergieron en la misma solución. Se montó una placa sobre un sistema de cribado de fármacos basado en fluorescencia y se midió la concentración intracelular del ion calcio durante 30 segundos sin estimulación. Se añadió una sustancia de prueba (la concentración final de S1P<sub>2</sub> humano: 0,25 nM a 25 μM y la concentración final de S1P<sub>2</sub> de rata: 0,25 nM a 2,5 μM) o una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) y después de 3 minutos S1P (concentración final: 300 nM) y se midió el aumento en la concentración intracelular del ion calcio antes y después de la adición de S1P con un intervalo de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 540 nm).

25 Se calculó la actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> usando la supresión obtenida de la siguiente fórmula, en la que A es un valor control que tenía un valor máximo tras la adición de S1P (concentración final: 300 nM) en los pocillos a los que se había añadido DMSO sin una sustancia de prueba y B está en una cantidad creciente tras la adición de S1P en las células tratadas con una sustancia de prueba:

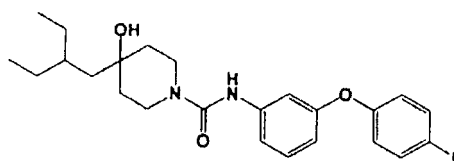
$$\text{Supresión (\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

35 Se calculó el valor de la CI<sub>50</sub> como la concentración del presente compuesto que mostró la supresión del 50 %.

Los compuestos comparativos utilizados fueron los compuestos divulgados en el Ejemplo 1(64) (denominados a partir de ahora en el presente documento como compuesto comparativo A) y Ejemplo 1(85) (denominado a partir de ahora en el presente documento como compuesto comparativo B) en el documento de patente 3 (documento WO 2004/002531). Se muestran a continuación de forma respectiva las fórmulas estructurales de los compuestos comparativos.



Compuesto comparativo A



Compuesto comparativo B

Se muestran las actividades antagonistas de S1P<sub>2</sub> humano y de rata de los presentes compuestos y los compuestos comparativos en la Tabla 4 siguiente.

50

[Tabla 4]

Compuesto	Actividad antagonista de S1P <sub>2</sub> de Cl <sub>50</sub> (nM)	
	Ser humano	Rata
Compuesto comparativo A	1600	72
Compuesto comparativo B	1200	27
Ejemplo 15 (1)	7,0	9,6
Ejemplo 9 (3)	6,2	3,3
Ejemplo 15 (6)	5,1	5,0
Ejemplo 9	2,3	2,5
Ejemplo 13	3,0	3,0
Ejemplo 19	9,4	1,7
Ejemplo 38	3,4	1,0

Como resultado, se encontró que los presentes compuestos tenían una actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> humana significativamente mejorada en comparación con los compuestos comparativos. Además, los presentes compuestos tienen también una diferencia mejorada en la actividad antagonista de S1P<sub>2</sub> entre especies, es decir, entre ser humano y rata, y de esta manera puede permitir la extrapolación de la eficacia obtenida en modelos patológicos de rata para ser humano.

#### Ejemplo Experimental Físico 2: Medición de la solubilidad

Se preparó una solución para obtener una curva de calibración diluyendo una sustancia de ensayo (10 mmol/l, solución de DMSO) en acetonitrilo y añadiendo acetonitrilo que contenía una sustancia interna normalizada (warfarina) para ajustar a 0,1, 0,4 y 2  $\mu\text{mol/l}$ . Se preparó una solución de muestra añadiendo 495  $\mu\text{l}$  (pH 6,8) de la segunda solución definida en la Farmacopea Laponesa (Se obtuvo una solución utilizada añadiendo agua a 250 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo de dihidrogenofosfato de fosfato y 118 ml de una solución de reactivo de 0.2 mol/l de hidróxido sódico para ajustar a 1000 ml) 5  $\mu\text{l}$  de una sustancia de ensayo (10 mmol/l, solución de DMSO), agitando a temperatura ambiente durante 5 horas, transfiriendo la solución obtenida a una placa con un filtro para filtración en vacío, diluyendo 20  $\mu\text{l}$  del filtrado con acetonitrilo y añadiendo acetonitrilo que contenía el patrón interno. La solución para obtener una curva de calibración y la solución de muestra (5  $\mu\text{l}$  de cada una) se inyectó a CL-EM/EM(Discovery Max de Thermo Scientific) para la cuantificación (intervalo de cuantificación: 0,1 a 2  $\mu\text{mol/l}$ ). Se calculó la solubilidad multiplicando el valor cuantificado por 50. Cuando el intervalo calculado estuvo fuera del intervalo de cuantificación, se expresó la solubilidad como < 5  $\mu\text{mol/l}$  o 100  $\mu\text{mol/l}$ .

En la Tabla 5 siguiente se muestra la solubilidad de los presentes compuestos y de los compuestos comparativos.

[Tabla 5]

Compuesto	Solubilidad ( $\mu\text{mol/l}$ )
Compuesto comparativo A	< 5
Compuesto comparativo B	< 5
Ejemplo 9 (1)	80,3
Ejemplo 9 (3)	90,1
Ejemplo 9	77,2
Ejemplo 19	78,3
Ejemplo 38	70,0

Como resultado, se encontró que los presentes compuestos tenían una solubilidad superior que los compuestos comparativos.

[Ejemplos de formulación]

Ejemplo de formulación 1

5 Se mezclaron los siguientes componentes y a continuación se comprimieron para fabricar comprimidos de acuerdo con el método convencional para obtener 10.000 comprimidos que contenían respectivamente 10 mg del principio activo.

- 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]fenoxi}fenil]-4-hidroxi-1-piperidina carboxamida 100 g
- Carboximetilcelulosa de calcio (agente disgregante) 20 g
- Estearato de magnesio (lubricante) 10 g
- Celulosa microcristalina 870 g

10 Ejemplo de formulación 2

Se mezclaron los siguientes componentes de acuerdo con el método convencional, a continuación se filtraron a través de un filtro de eliminación del polvo, se dividieron en 5 ml por ampolla, se esterilizaron calentando en un autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían respectivamente 20 mg del principio activo.

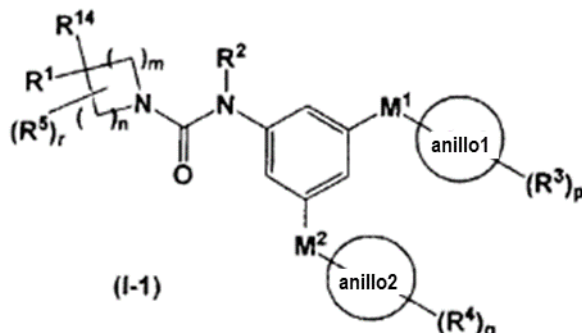
- 15
- Ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-(3-pentanil)-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico 200 g
  - Manitol 20 g
  - Agua destilada 50 l

**Aplicabilidad Industrial**

20 El presente compuesto tiene una alta actividad agonista de S1P<sub>2</sub> humana y de esta manera es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por S1P<sub>2</sub> tales como las enfermedades resultantes de la constricción vascular y fibrosis.

## REIVINDICACIONES

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



5

donde R<sup>1</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>21</sup>, (2) un grupo alqueno C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>21</sup>, (3) un grupo alquino C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>21</sup>, (4) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno, o (5) -CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>;

10

R<sup>21</sup> representa (1) un átomo de halógeno, (2) -OR<sup>22</sup> (en el grupo, R<sup>22</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4), (3) -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> (en el grupo, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4) o (4) un grupo oxo;

15

R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;

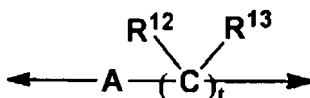
R<sup>2</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo hidroxilo, (6) -L-CONR<sup>6R7</sup>, (7) -L-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> o (8) -L-COOR<sup>9</sup>;

20

R<sup>5</sup> representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

L representa (1) un enlace, (2) un grupo representado por la fórmula:



25

en la que A representa (1) un enlace o (2) un átomo de oxígeno; R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo hidroxilo o (4) NH<sub>2</sub> o (5) R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un carbociclo C3-7; y la flecha en el lado derecho se une a -CONR<sup>6R7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> o -COOR<sup>9</sup>, (3) un grupo alqueno C2-4, (4) un grupo alqueno -O-C2-4, (5) un átomo de oxígeno o (6) un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-4 alquilo;

30

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo, (5) -CONR<sup>15R16</sup>, (6) -SO<sub>2</sub>-NR<sup>15R16</sup>, (7) -COR<sup>17</sup> o (8) -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado que contiene 4 a 7 miembros de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo;

35

R<sup>8</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4 o (3) NR<sup>10R11</sup>;

R<sup>9</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-8;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) -CONR<sup>15R16</sup>, (4) -SO<sub>2</sub>-NR<sup>15R16</sup>, (5) -COR<sup>17</sup> o (6) -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

el anillo 1 y el anillo 2 representan independientemente cada uno (1) a benceno, (2) un anillo de ciclohexano o (3) de piridina;

40

R<sup>14</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo hidroxilo;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente cada uno (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

R<sup>17</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4 o (2) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

M<sup>1</sup> and M<sup>2</sup> representan independientemente cada uno (2) -C(O)-, (3) -O-, o (5) -C(O)O-;

45

n representa un número entero de 1 a 2;

m representa un número entero de 1 a 2;

p representa un número entero de 0 a 5;

q representa un número entero de 0 a 5;

r representa un número entero de 0 a 4;

50

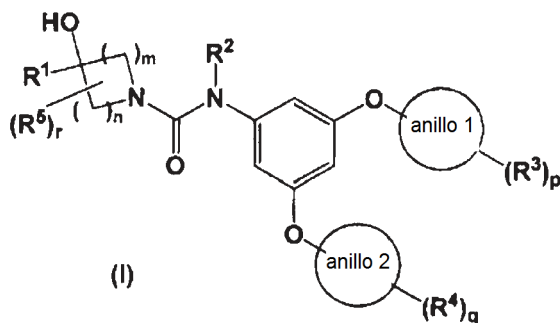
t representa un número entero de 1 a 4;

cuando p es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes;  
 cuando q es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes;  
 cuando r es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes; y  
 cuando t es 2 o más, una pluralidad de grupos  $R^{12}$  y  $R^{13}$  pueden ser respectivamente iguales o diferentes;

5 o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^{14}$  es un grupo hidroxilo.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa por la fórmula general (I):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que  $R^1$  es (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{21}$  o (2) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4, un átomo de halógeno y un grupo trifluorometilo.

20 5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es

- 25 (1) 4-(2-etilbutil)-N-{3-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-5-(4-fluorofenoxi)fenil}-4-hidroxi-1-piperidina carboxamida,  
 (2) ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]benzoico,  
 (3) 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}fenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-piperidina  
 carboxamida,  
 (5) ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-(3-pentanyl)-1-  
 30 piperidinil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico,  
 (6) ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[3-hidroxi-3-isobutil-1-azetidil]carbonil}amino)fenoxi]fenil}-2-  
 metilpropanoico,  
 (7) ácido 4-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]benzoico,  
 (8) ácido 2-{4-[3-({[4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil}amino)-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-  
 35 metilpropanoico, o  
 (9) ácido 2-(4-{{[3-(4-fluorofenoxi)-5-({[4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil]carbonil}amino)benzoil]oxi}fenil}-2-  
 metilpropanoico.

40 7. Un compuesto representado por la fórmula general (I-1) de acuerdo con la reivindicación 1, o la sal del mismo para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por  $S1P_2$  seleccionada entre el grupo que consiste en una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, neuropatía, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico y cáncer.

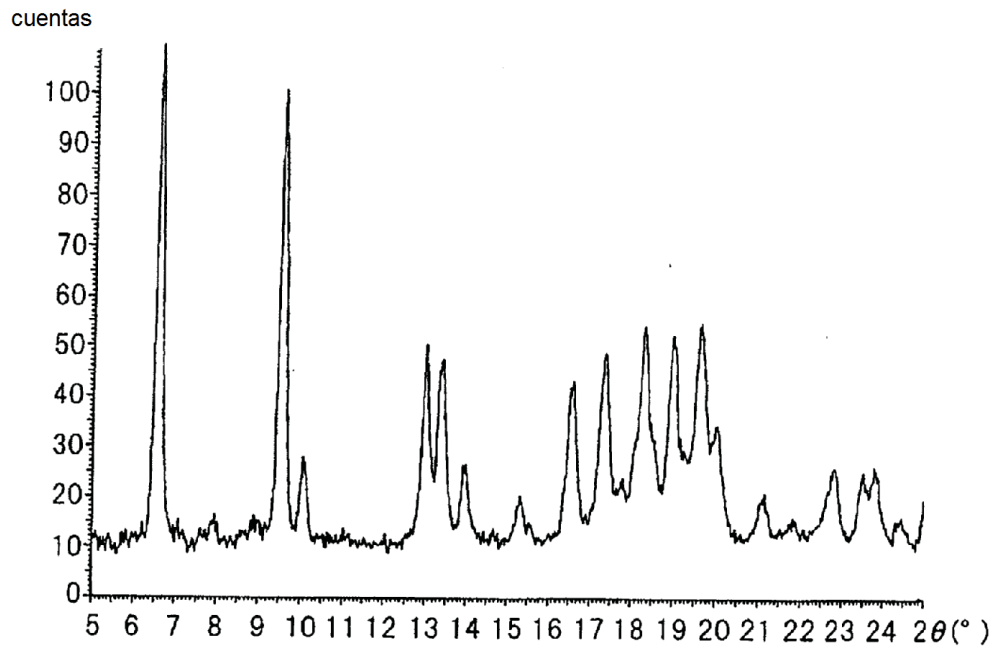
45 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad resultante de la constricción vascular se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardíaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmias, hipertensión portal, varices y lesión de isquemia por reperfusión.

50 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la fibrosis se selecciona entre el grupo que consiste en fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis de miocardio y fibrosis de piel.

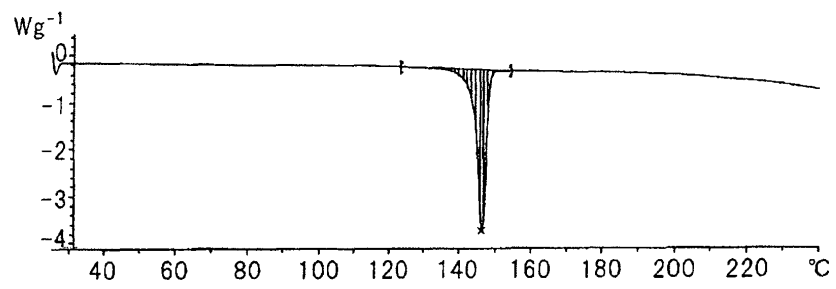
10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo que consiste en asma bronquial, lesión pulmonar aguda, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



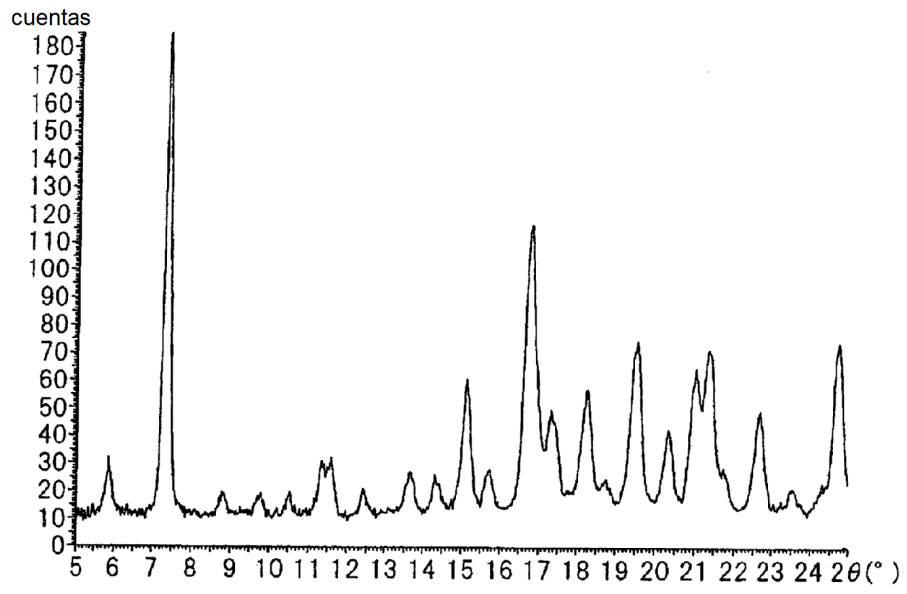
[Fig.1]



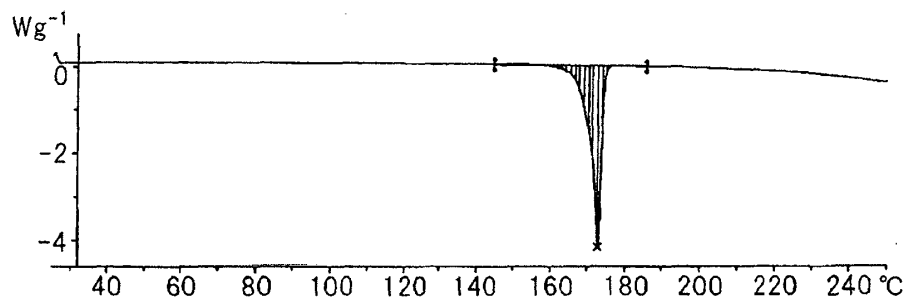
[Fig.2]



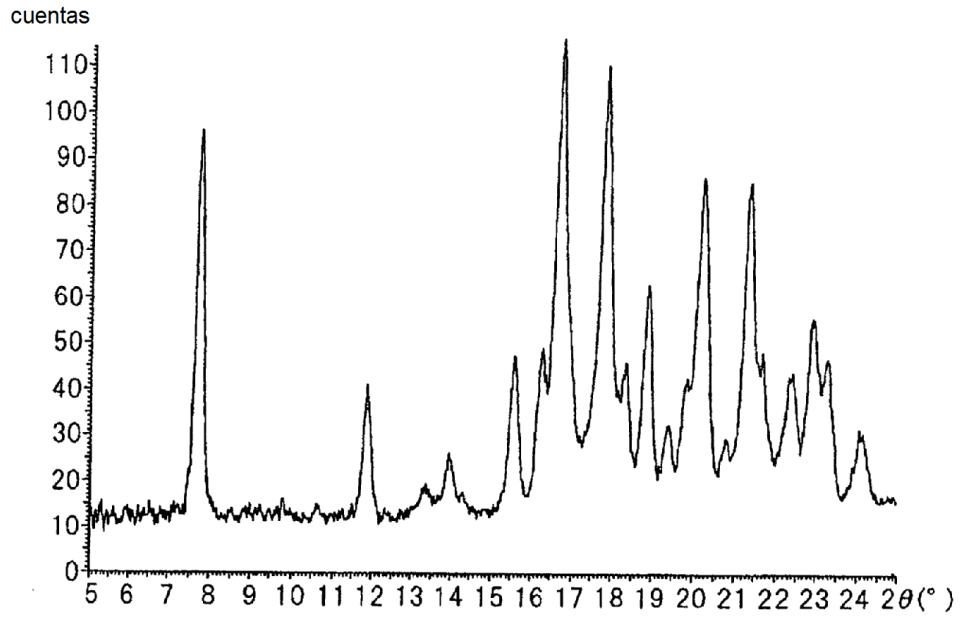
[Fig.3]



[Fig.4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

