

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 232**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
A61K 31/275	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
A61K 31/382	(2006.01)	C07C 235/84	(2006.01)
A61K 31/443	(2006.01)	C07D 211/46	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 295/02	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)	C07D 295/08	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)	C07D 295/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2014 PCT/JP2014/072773**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15030189**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2014 E 14840281 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3040329**

54 Título: **Compuesto aromático y uso del mismo en el tratamiento de trastornos asociados con el metabolismo óseo**

30 Prioridad:
29.08.2013 JP 2013178712

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2019

73 Titular/es:
**KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
(100.0%)
38, Nishinokyo Tsukinowa-cho Nakagyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 604-8444, JP**

72 Inventor/es:
**SHIRAHASE, HIROAKI;
TAKAHASHI, KENJI;
SHOJI, YOSHIMICHI y
TAKEDA, SHIGEMITSU**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 704 232 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

Compuesto aromático y uso del mismo en el tratamiento de trastornos asociados con el metabolismo óseo

La presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es útil para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo, por ejemplo, osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget, reumatismo articular crónico, artritis deformante, y similares.

Antecedente de la técnica

El hueso desempeña un papel importante no solo en un órgano de soporte u órgano de motilidad del cuerpo vivo, sino también en un órgano reservorio de Ca^{2+} . Para realizar tales funciones, la formación ósea por osteoblasto y la reabsorción ósea por osteoclasto se repiten en tejidos óseos, por lo que el hueso viejo se sustituye constantemente por un hueso nuevo y se mantiene la resistencia del hueso entero.

Se considera que cuando la formación ósea y la resorción ósea están desequilibradas, se produce una disminución de la masa ósea y la degradación de los tejidos óseos, lo que a su vez conduce a la afección con enfermedades óseas tales como osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget, reumatismo articular crónico, artritis deformante, y similares. En particular, la osteoporosis se encuentra a menudo en personas de edad avanzada y mujeres, y se supone que está presente en 11 millones de pacientes en Japón y no menos de 30 millones de pacientes en Estados Unidos. Los síntomas incluyen fractura ósea y dolor tal como lumbago y similares, que pueden dar lugar a la postración en cama de los pacientes, deformación del cuerpo, y fractura ósea tal como fractura de cadera y similares, que podrían ser mortales dependiendo del lugar de la fractura.

Los fármacos terapéuticos para la osteoporosis incluyen inhibidores de la resorción ósea que suprimen la actividad de los osteoclastos y los promotores de formación ósea que activan los osteoblastos. Como inhibidor de la resorción ósea, se utilizan calcitonina, bisfosfonato, modulador del receptor de estrógenos y similares. Sin embargo, estos fármacos terapéuticos previenen una mayor disminución de la masa ósea, pero no pueden reconstruir los huesos perdidos. Por otro lado, se utiliza PTH humana (1-34) como promotor de formación ósea, que puede utilizarse para aumentar la masa ósea y la densidad ósea y reconstruir una estructura ósea. Sin embargo, el periodo de uso se limita de un año y medio a dos años, y se requiere inyección subcutánea a largo plazo, lo que es difícil de cumplir para los pacientes.

Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de un promotor de formación de hueso administrable por vía oral que tenga un alto efecto clínico.

Recientemente, se ha informado que los derivados de benzotiepin que tienen una actividad inductora de fosfatasa alcalina (documento de patente 1, 2), derivado de ácido N-quinolilantranílico (documento de patente 3), derivado de triazolopiridazina (documento de patente 4), derivado de tienopiridina (documento de patente 5) y compuesto [5,6]heterocíclico (documento de patente 6) son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la formación de hueso promovida y el metabolismo óseo. Sin embargo, su utilidad clínica es desconocida.

[Lista de documentos]

Documentos de patente

Documento de patente 1: US6346521

Documento de patente 2: US6632807

Documento de patente 3: JP-A-H09-188665

Documento de patente 4: US7173033

Documento de patente 5: JP-A-2007-131617

Documento de patente 6: Documento WO 2011/136264

Compendio de la invención**Problemas a solucionar por medio de la invención**

Para disminuir el riesgo de dolor y fractura ósea en una enfermedad asociada con el metabolismo óseo, tal como osteoporosis y similares, es necesario aumentar la masa ósea y la resistencia ósea. Como un medio para aumentar la masa ósea y la resistencia ósea, se considera importante promover la formación de hueso por osteoblastos. Por lo tanto, el problema de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de bajo peso molecular administrable por vía oral que muestre una acción promotora de la formación ósea (y/o una acción supresora de la resorción ósea) y una alta seguridad.

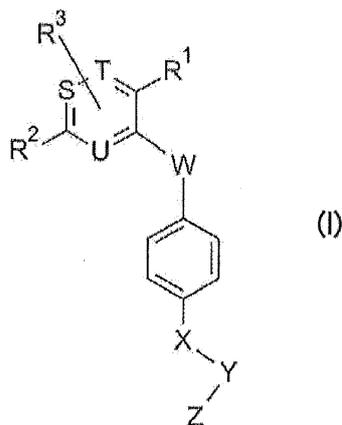
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos en un intento por desarrollar un fármaco terapéutico que tenga una acción promotora de la formación ósea y encontraron el compuesto superior de la presente invención, que muestra una potente acción promotora de la formación ósea (y/o acción inhibitoria de la resorción ósea) y puede ser un fármaco profiláctico o terapéutico para una enfermedad asociada con el metabolismo óseo, que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención es como se indica a continuación.

[1] Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable (en lo sucesivo en el presente documento a veces se abrevia como compuesto (I)):

[1] Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable:



en donde cada sustituyente es como se define a continuación

R¹:

grupo ciano, grupo alquilcarbonilo C1-6, grupo alquilcarbonilamino C1-6, grupo halógeno alquilo C1-6, grupo alqueno C2-6, grupo halógeno alqueno C2-6, grupo carbamoilo, o grupo hidroxil alquilo C1-6

R²:

grupo alcoxi C1-6, grupo carbamoilo, grupo alquilaminocarbonilo C1-6, o grupo alquilcarbonilo C1-6

R³:

átomo de hidrógeno, o átomo de halógeno

S, T y U:

cuando uno cualquiera de S, T y U es =N-, otros son =CH- (=C- cuando R³ está sustituido); o cada uno de S, T y U es =CH- (=C- cuando R³ está sustituido)

W:

-NH-, -O- o -S-

X:

-heterociclo saturado- u -O-(CH₂)_n-, y n es 2

Y:

enlace sencillo, u -O-

Z:

átomo de hidrógeno, grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, o grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α

grupo de sustituyentes α :

grupo heterocíclico saturado, grupo hidroxil alquilo C1-6, grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxil, grupo alcoxi C1-6, grupo alquilo C1-6.

[2] El compuesto según [1], en donde

5 R^1 es un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo carbamoilo, o grupo 1-hidroxietilo, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

[3] El compuesto según [1] o [2], en donde

R^2 es un grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, o grupo acetilo, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

10 [4] El compuesto según uno cualquiera de [1] a [3], en donde

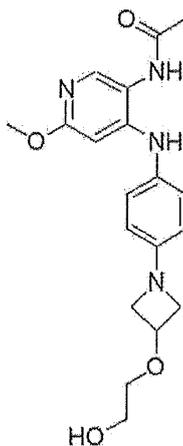
cada uno de S, T y U are =CH-, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[5] El compuesto según uno cualquiera de [1] a [4], en donde

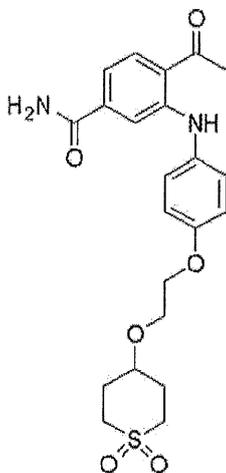
Z es grupo alquilo C1-6 sustituido por un grupo hidroxil, grupo tetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropirano, grupo piperazino, o grupo morfolino, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

15 [6] El compuesto según [1] seleccionado de los compuestos descritos a continuación, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

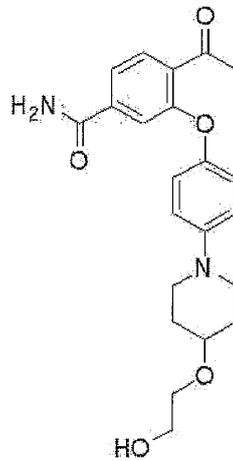
(1) N-(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidino-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida



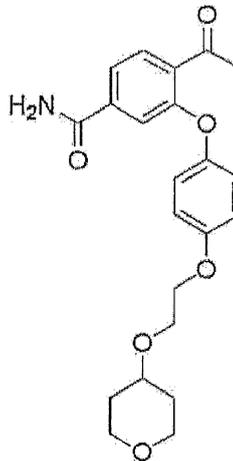
(4) 4-acetil-3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopirano-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzamida



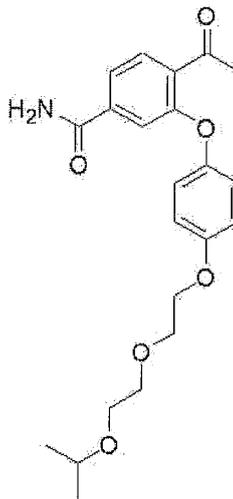
(5) 4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxi)etoksi]piperidin-1-il]fenoksi}benzamida



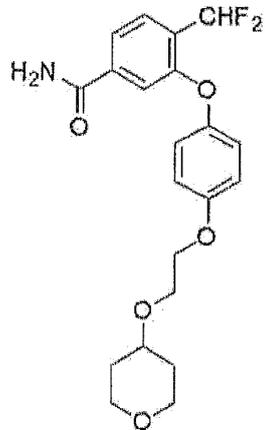
(6) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloksi)etoksi]fenoksi}benzamida



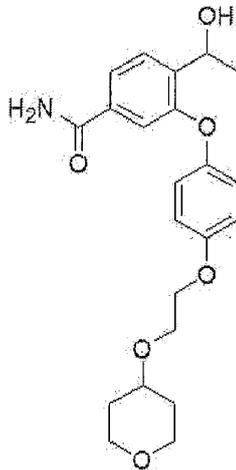
5 (7) 4-acetil-3-{4-[2-(2-isopropioxi)etoksi]fenoksi}benzamida



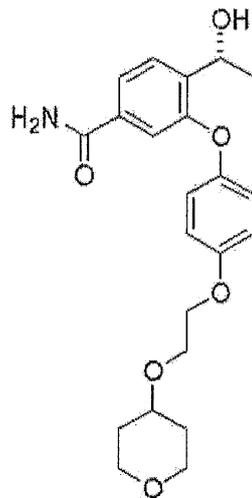
(8) 4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoksi]fenoksi}benzamida



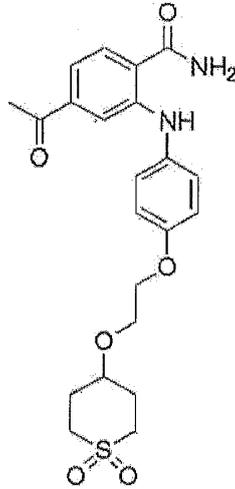
(9) 4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoksi]fenoksi}benzamida



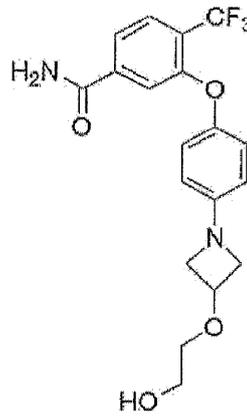
5 (10) (R)-4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoksi]fenoksi}benzamida



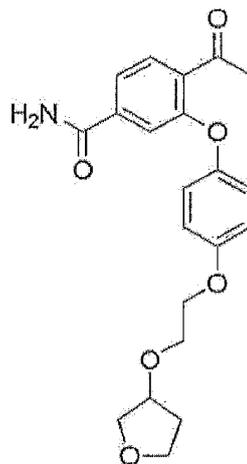
(12) 4-acetil-2-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzamida



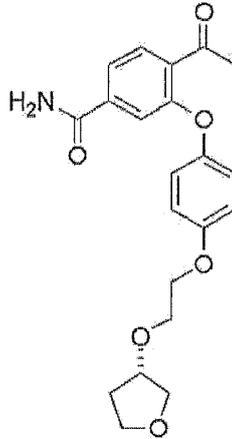
(13) 3-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidin-1-il]fenoxi}-4-trifluorometilbenzamida



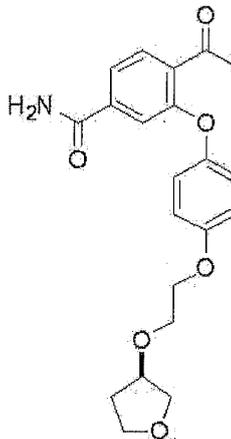
5 (14) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida



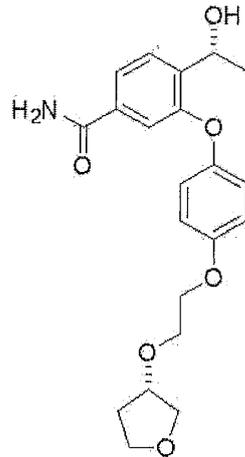
(15) (S)-4-acetil-3-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida



(16) (R)-4-acetil-3-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida



5 (17) 4-[(R)-1-hidroxietil]-3-(4-[2-[(S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi]fenoxi)benzamida



[7] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de [1] a [6], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un principio activo.

[8] La composición farmacéutica como se define en [7] para su uso en la promoción de la formación de hueso.

10 [9] La composición farmacéutica como se define en [7] para su uso en la mejora del metabolismo óseo.

[10] La composición farmacéutica como se define en [7] para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

[11] La composición farmacéutica como se define en [10] para su uso en la profilaxis o tratamiento de la osteoporosis.

Efecto de la invención

5 El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad, muestra una buena cinética *in vivo*, tiene una acción promotora de la formación ósea y es útil para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad ósea metabólica asociada con una disminución en la capacidad de formación ósea en comparación con la capacidad de resorción ósea. Los ejemplos de dicha enfermedad ósea metabólica incluyen osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y adicionalmente, enfermedad de Paget que influye en el parámetro del metabolismo óseo sistémico. En particular, es útil para la osteoporosis senil con capacidad reducida de formación ósea. Además, también se espera que la composición farmacéutica de la presente invención que contiene el compuesto como principio activo sea aplicable como promotor de la formación ósea para la aceleración de la curación de enfermedades óseas en el campo ortopédico, tal como fractura ósea, defecto óseo, osteoartritis y similares, y el tratamiento de enfermedades periodontales, estabilización de la raíz artificial del diente, y similares en el campo dental.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica en detalle a continuación.

15 Los significados de los términos utilizados para la indicación del compuesto tal como el sustituyente y similares en la presente memoria descriptiva son como se describen a continuación.

átomo de halógeno:

átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo del grupo alquilo C1-C6:

20 grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo o grupo *terc*-butilo, grupo alquilcarbonilo C1-C6:

grupo en donde el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está unido a un grupo carbonilo, preferiblemente un grupo acetilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo o grupo butilcarbonilo

grupo alcoxi C1-C6:

25 grupo en donde el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está unido a un átomo de oxígeno, preferiblemente un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi o grupo *t*-butoxi

grupo alquilcarbonilamino C1-C6:

grupo en donde el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está unido a un grupo carbonilamino, preferiblemente un grupo acetilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo isopropilcarbonilamino o grupo butilcarbonilamino

30 grupo halógeno alquilo C1-C6:

35 grupo en donde el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está sustituido con 1 - 9 (preferiblemente 1 - 6, más preferiblemente 1 - 3) átomos de halógeno, por ejemplo, grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo fluoroetilo, grupo difluoroetilo, grupo trifluoroetilo, grupo fluoropropilo, grupo difluoropropilo, grupo trifluoropropilo, grupo fluorobutilo, grupo difluorobutilo, grupo trifluorobutilo, grupo fluoropentilo, grupo difluoropentilo, grupo trifluoropentilo, grupo fluorohexilo, grupo difluorohexilo, grupo trifluorohexilo, grupo pentafluoroetilo, grupo hexafluoropropilo, grupo nonafluorobutilo, grupo clorometilo, grupo diclorometilo, grupo triclorometilo, grupo cloroetilo, grupo dicloroetilo, grupo tricloroetilo, grupo cloropropilo, grupo dicloropropilo o grupo tricloropropilo

grupo hidroxilo alquilo C1-C6:

40 grupo en donde un grupo hidroxilo está unido al grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente, preferiblemente grupo 1-hidroximetilo, grupo 1-hidroxietilo, grupo 1-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxietilo grupo 3-hidroxipropilo

grupo alquilaminocarbonilo C1-C6:

grupo en donde el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está unido a un grupo aminocarbonilo, preferiblemente grupo metilaminocarbonilo o grupo etilaminocarbonilo

grupo alqueno C2-6:

45 grupo alqueno de la cadena lineal o la cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo vinilo, grupo 1-propenilo (alilo), grupo 2-propenilo, grupo isopropenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-buten-2-ilo, grupo 3-metil-2-butenilo, grupo 3-metil-2-buten-2-ilo, grupo 1-pentenilo, grupo 2-pentenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 5-pentenilo, grupo 2-penten-2-ilo, grupo 2-penten-3-ilo, grupo 4-metil-1-pentenilo, grupo 1-hexenilo, grupo 2-hexenilo, grupo 3-hexenilo,

grupo halógeno alqueno C2-C6:

grupo en donde un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno, por ejemplo, grupo 1-fluorovinilo, grupo 1-clorovinilo, grupo 1-bromovinilo, grupo trifluorovinilo, grupo triclorovinilo o grupo tribromovinilo

5 grupo heterocíclico saturado:

grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupo tetrahidropirano, grupo tetrahydrofurano, grupo oxotetrahydrofurano, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo 1-oxotiomorfolino, grupo 1,1-dioxotiomorfolino, grupo pirrolidino, grupo pirrolidino, grupo imidazolidino, grupo pirazolidino, grupo piperidino, grupo piperazino, grupo oxazolidino, grupo isoxazolidino, grupo tiazolidino, grupo 1,4-dioxano o grupo 1,1-dioxohexahidrotiopirano.

10

El "-heterociclo saturado-" muestra un grupo divalente derivado de un anillo hetero saturado, y los ejemplos del anillo hetero saturado incluyen un anillo de azetidina, anillo de tetrahidropirano, anillo de tetrahydrofurano, un anillo de morfolina, anillo de tiomorfolina, anillo de 1-oxotiomorfolina, anillo de 1,1-dioxotiomorfolina, anillo de pirrolidina, anillo de pirrolina, anillo de imidazolidina, anillo de pirazolidina, anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de oxazolidina, anillo de isoxazolidina, y anillo de tiazolidina.

15

"Opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o cualquier de 1 a 3 sustituciones. Cuando están di- o tri-sustituidos, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe en detalle a continuación.

20

R¹ es un grupo ciano, grupo alquilcarbonilo C1-6, grupo alquilcarbonilamino C1-6, grupo halógeno alquilo C1-6, grupo alqueno C2-6, grupo halógeno alqueno C2-6, grupo carbamoilo, o grupo hidroxialquilo C1-6.

En otra realización de la presente invención, R¹ es un grupo ciano, grupo alquilcarbonilo C1-6, grupo alquilcarbonilamino C1-6, grupo halógeno alquilo C1-6, grupo halógeno alqueno C2-6, grupo carbamoilo, o grupo hidroxialquilo C1-6.

Como "grupo alquilcarbonilo C1-6" para R¹, es preferible el grupo metilcarbonilo (grupo acetilo).

25

Como "grupo alquilcarbonilamino C1-6" para R¹, es preferible el grupo metilcarbonilamino (grupo acetilamino), grupo etilcarbonilamino, o grupo propilcarbonilamino.

Como "grupo halógeno alquilo C1-6" para R¹, es preferible el grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1-fluoroetilo, o grupo 1,1-difluoroetilo.

Como "grupo alqueno C2-6" para R¹, es preferible el grupo vinilo.

30

Como "grupo halógeno alqueno C2-6" para R¹, es preferible el grupo 1-fluorovinilo.

Como "grupo hidroxialquilo C1-6" para R¹, es preferible el grupo hidroximetilo, o el grupo 1-hidroxietilo.

35

R¹ es preferiblemente un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo vinilo, grupo 1-fluorovinilo, grupo carbamoilo, grupo hidroximetilo, o grupo 1-hidroxietilo, más preferiblemente, grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo carbamoilo, o grupo 1-hidroxietilo.

40

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo 1-fluorovinilo, grupo carbamoilo, grupo hidroximetilo, o grupo 1-hidroxietilo, más preferiblemente, grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo carbamoilo, o grupo 1-hidroxietilo.

R² es un grupo alcoxi C1-6, grupo carbamoilo, grupo alquilaminocarbonilo C1-6, o grupo alquilcarbonilo C1-6.

Como "grupo alcoxi C1-6" para R², es preferible el grupo metoxi.

Como "grupo alquilaminocarbonilo C1-6" para R², es preferible el grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo.

45

Como "grupo alquilcarbonilo C1-6" para R², es preferible el grupo metilcarbonilo (grupo acetilo).

R² es preferiblemente un grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo, o grupo metilcarbonilo (grupo acetilo), más preferiblemente, grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, o grupo acetilo.

R³ es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno.

Como "átomo de halógeno" para R³, es preferible un átomo de flúor.

R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor.

5 En cuanto a S, T y U, cuando uno cualquiera de S, T y U es =N-, los demás son =CH- (=C- cuando R³ está sustituido); o cada uno de S, T y U es =CH- (=C- cuando R³ está sustituido).

En cuanto a S, T y U, S es preferiblemente =N-, y T y U son =CH-, o cada uno de S, T y U es =CH-, más preferiblemente cada uno de S, T y U es =CH-.

W es -NH-, -O- o -S-.

W es preferiblemente -NH- u -O-.

10 X es un -heterociclo saturado- u -O-(CH₂)_n-, [n es 2].

Como "-heterociclo saturado-" para X, es preferible azetidiniilo, piperidiniilo, o piperaziniilo.

Cuando X es -O-(CH₂)_n-, n es 2, es decir, X es -O-CH₂-CH₂-.

X es un -heterociclo saturado- (por ejemplo, azetidiniilo, piperidiniilo, piperaziniilo), u -O-CH₂-CH₂-[O-(CH₂)_n]-, n es 2].

15 Y es un enlace sencillo u -O-.

Y es, como se ha mencionado anteriormente, un enlace sencillo, u -O-.

20 Z es un átomo de hidrógeno, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, o un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, y el grupo de sustituyentes α incluye un grupo heterocíclico saturado, grupo hidroxil alquilo C1-6, grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxil, grupo alcoxi C1-6, y grupo alquilo C1-6.

En otra realización de la presente invención, Z es un átomo de hidrógeno, grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, o grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, el grupo de sustituyentes α incluye un grupo hidroxil alquilo C1-6, grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxil, grupo alcoxi C1-6, y grupo alquilo C1-6.

25 Como el "grupo heterocíclico saturado" del "grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α" para Z, es preferible el grupo tetrahidrofuranilo, grupo oxotetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropiraniilo, grupo morfolinilo, grupo piperidiniilo, grupo piperaziniilo, grupo 1,4-dioxanilo, o grupo 1,1-dioxohexahidrotiopiraniilo.

30 Como el grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, es preferible el grupo hidroxil alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo hidroximetilo), o grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo).

Como el "grupo alquilo C1-6" del "grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α" para Z, es preferible el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, o grupo isobutilo.

35 Como el grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, es preferible el grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo morfolinilo), grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxil, o grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi).

En otra realización de la presente invención, como el grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, es preferible el grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxil, o grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi).

40 Z es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo oxotetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropiraniilo, grupo morfolinilo, grupo piperidiniilo, grupo piperaziniilo, grupo 1,4-dioxanilo, grupo 1,1-dioxohexahidrotiopiraniilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, grupo hidroxil alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo hidroximetilo), y grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo), o grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo morfolinilo), grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxil, y grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi), más preferiblemente el grupo alquilo C1-6 sustituido por un grupo hidroxil (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo), grupo tetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropiraniilo, grupo piperaziniilo, o grupo morfolinilo.

En otra realización de la presente invención, Z es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo

5 tetrahidrofuranoilo, grupo oxotetrahidrofuranoilo, grupo tetrahidropiranoilo, grupo morfolinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo 1,4-dioxanilo, grupo 1,1-dioxohexahidrotiopiranoilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo hidroximetilo), y grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo), o grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxilo, y grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi), más preferiblemente, grupo alquilo C1-6 sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo), grupo tetrahidrofuranoilo, grupo tetrahidropiranoilo, grupo piperazinilo, o grupo morfolinilo.

10 Como compuesto (I) preferible, pueden mencionarse los siguientes compuestos.

[Compuesto I-1-1]

El compuesto (I) en donde

15 R¹ es un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo vinilo, grupo 1-fluorovinilo, grupo carbamoilo, grupo hidroximetilo, o grupo 1-hidroxietilo;

R² es un grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo, o grupo metilcarbonilo (grupo acetilo);

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

S es =N-, y T y U son =CH-, o cada uno de S, T y U es =CH-;

20 W es -NH-, -O- o -S-;

X es un -heterociclo saturado- (por ejemplo, azetidina, piperidina, piperazina) u -O-CH₂-CH₂-,

Y es un enlace sencillo u -O-; y

25 Z es un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo tetrahidrofuranoilo, grupo oxotetrahidrofuranoilo, grupo tetrahidropiranoilo, grupo morfolinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo 1,4-dioxanilo, grupo 1,1-dioxohexahidrotiopiranoilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo hidroximetilo), y grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo), o grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo tetrahidrofuranoilo, grupo morfolinilo), grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxilo, y grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi).

30 [Compuesto I-1-2]

El compuesto (I) en donde

35 R¹ es un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo 1-fluorovinilo, grupo carbamoilo, grupo hidroximetilo, o grupo 1-hidroxietilo;

R² es un grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo, o grupo metilcarbonilo (grupo acetilo);

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

S es =N-, y T y U son =CH-, o cada uno de S, T y U es =CH-;

40 W es -NH-, -O- o -S-;

X es -heterociclo saturado- (por ejemplo, azetidina, piperidina, piperazina) u -O-CH₂-CH₂-;

Y es un enlace sencillo u -O-; y

45 Z es un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo tetrahidrofuranoilo, grupo oxotetrahidrofuranoilo, grupo tetrahidropiranoilo, grupo morfolinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo 1,4-dioxanilo, grupo 1,1-dioxohexahidrotiopiranoilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo hidroximetilo), y grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo), o grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo) opcionalmente sustituido con cualquier grupo seleccionado de un grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxilo, y grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi).

[Compuesto I-2]

El compuesto (I) en donde

R¹ es un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo, grupo difluorometilo, grupo carbamoilo, o grupo 1-hidroxietilo;

5 R² es un grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, o grupo acetilo;

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

cada uno de S, T y U es =CH-;

W es -NH- u -O-;

X es -heterociclo saturado- (por ejemplo, azetidiniilo, piperidiniilo, piperaziniilo), u -O-CH₂-CH₂-;

10 Y es un enlace sencillo, u -O-; y

Z es un grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo) sustituido por un grupo hidroxilo, grupo tetrahidrofuranoilo, grupo tetrahidropiraniilo, grupo piperaziniilo, o grupo morfoliniilo.

[Compuesto 1-3]

15 El compuesto (I) en donde

R¹ es un grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo trifluorometilo, grupo difluorometilo, grupo carbamoilo, o grupo 1-hidroxietilo;

R² es un grupo metoxi, grupo carbamoilo, o grupo acetilo;

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

20 S es =N-, y T y U son =CH-, o cada uno de S, T y U es =CH-;

W es -NH- u -O-;

X es -heterociclo saturado- (por ejemplo, azetidiniilo, piperidiniilo, piperaziniilo), u -O-CH₂-CH₂-;

Y es un enlace sencillo, u -O-; y

25 Z es un grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, grupo etilo, grupo isobutilo) sustituido por cualquier grupo seleccionado de un grupo carboxi, grupo hidroxilo, y grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, grupo isopropoxi), grupo tetrahidrofuranoilo, grupo tetrahidropiraniilo, o grupo 1,1-dioxohexahidrotiopiraniilo.

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 - 99, entre otros, es preferible

(1) N-(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida,

(4) 4-acetil-3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzamida,

30 (5) 4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxietoxi)piperidín-1-il]fenoxi}benzamida,

(6) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida,

(7) 4-acetil-3-{4-[2-(2-isopropoxietoxi)etoxi]fenoxi}benzamida,

(8) 4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida,

(9) 4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida,

35 (10) (R)-4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida,

(12) 4-acetil-2-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzamida,

(13) 3-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenoxi}-4-trifluorometilbenzamida,

(14) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida,

(15) (S)-4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida,

(16) (R)-4-acetil-3-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida, o

(17) 4-[(R)-1-hidroxietil]-3-(4-{2-[(S)-tetrahydrofurano-3-iloxi] etoxi}fenoxi)benzamida.

"Tratar" significa curar una enfermedad o síntoma.

5 Una "sal farmacológicamente aceptable del mismo" muestra una sal que se puede usar como un medicamento. Cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido o grupo básico, ya que puede convertirse en una sal básica o sal ácida al reaccionar con una base o ácido, se usa una sal del mismo.

10 Una "sal básica" farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención es preferiblemente una sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de magnesio y sal de calcio; una sal con una base orgánica tal como sal de N-metilmorfolina, sal de trietilamina, sal de tributilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N-metilpiperidina, sal de piridina, sal de 4-pirrolidinopiridina, y sal de picolina o una sal de aminoácido, tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato, y aspartato, preferiblemente una sal de metal alcalino.

15 Una "sal ácida" farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención es preferiblemente una sal de ácido inorgánico tal como hidroháluro (por ejemplo, hidrofúoruro, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro), nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y similares; sal de ácido orgánico tal como alcanosulfonato inferior (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato), arilsulfonato (por ejemplo, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato), acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, maleato y similares; o una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato, aspartato, mucho más preferiblemente hidroháluro (particularmente, hidrocloreuro).

20 El compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a veces absorbe la humedad, se une con agua adsorbida, o se hidrata al dejarlo al aire o recristalizarlo, y la presente invención también incluye dichos diversos hidratos, solvatos y compuestos con polimorfismo de cristal.

25 El compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un solvato del mismo puede contener, dependiendo del tipo y combinación de sustituyentes, diversos isómeros tales como isómero geométrico (por ejemplo, forma cis, forma trans y similares), tautómero, isómero óptico (por ejemplo, forma d, forma l y similares), y similares. A menos que esté particularmente limitado, el compuesto de la presente invención también incluye todos los isómeros, estereoisómeros y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier relación. Las mezclas de estos isómeros y estereoisómeros se pueden aislar mediante un medio de separación conocido. El isómero mencionado anteriormente también puede producirse por síntesis asimétrica.

30 El compuesto de la presente invención también incluye compuestos marcados, es decir, el compuesto de la presente invención en donde uno o más átomos están sustituidos con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

35 La presente invención también incluye un profármaco farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención. El profármaco farmacológicamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo convertible en grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares del compuesto de la presente invención por hidrólisis o en condiciones fisiológicas. Un grupo que forma dicho profármaco incluye, por ejemplo, los grupos descritos en Prog. Med., vol. 5, páginas 2157-2161, 1985, y "Development of Pharmaceutical Product" (Hirokawa-Shoten Ltd., 1990) vol. 7, molecule design, páginas 163-198. Los ejemplos más específicos del profármaco incluyen, cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo amino, el compuesto en donde el grupo amino del mismo está acilado, alquilado, fosforilado (por ejemplo, los compuestos en donde el grupo amino de los mismos está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahydrofuranoilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, o *terc*-butilado) y similares, cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo hidroxilo, el compuesto en donde un grupo hidroxilo del mismo está acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, compuestos en donde el grupo hidroxilo de los mismos está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, o dimetilaminometilcarbonilado, etc.), y similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo carboxilo, puede mencionarse el compuesto en donde un grupo carboxilo del mismo está esterificado o amidado (por ejemplo, los compuestos en donde el grupo carboxilo de los mismos está esterificado con etilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloximetilo, esterificar con 1-etoxicarboniloxietilesterificado, esterificado con 1-ciclohexiloxycarboniloxietilo, amidado o metilamidado, etc.) y similares.

50 (Método de producción)

El compuesto de la presente invención se puede producir utilizando las características basadas en el tipo de esqueleto básico o sustituyente, y aplicando diversos métodos de producción conocidos. Los ejemplos del método conocido incluyen los métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", 2ª edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, y similares.

55 En este caso, dependiendo del tipo de grupo funcional, a veces es eficaz para las técnicas de producción proteger el grupo funcional con un grupo protector adecuado en la etapa de un material de partida o intermedio, o reemplazarlo

con un grupo fácilmente convertible en el grupo funcional.

Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen un grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxi y similares, y los ejemplos del grupo protector de los mismos incluyen los grupos protectores descritos en T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., 1999)", de los cuales se puede seleccionar uno apropiado y usarse según las condiciones de reacción del mismo. De acuerdo con dicho método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el sustituyente, realizando la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario, o convirtiéndolo en un grupo deseado.

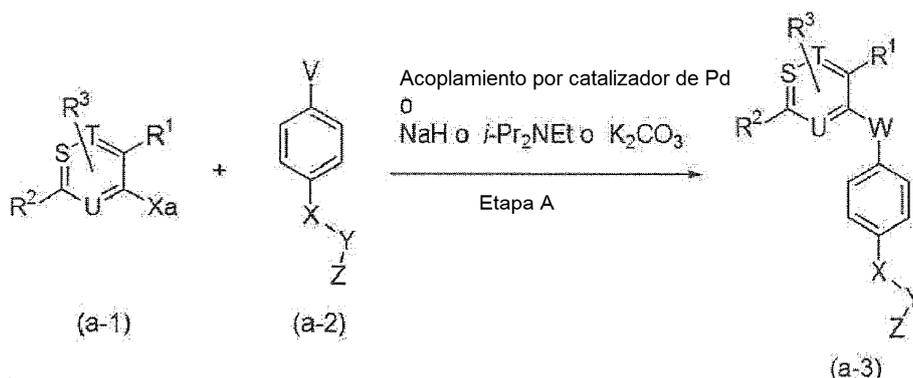
Un profármaco del compuesto de la presente invención puede producirse, de manera similar a los grupos protectores mencionados anteriormente, introduciendo un grupo particular en la etapa de un material de partida o intermedio, o por una reacción usando el compuesto obtenido del compuesto de la presente invento. La reacción se puede realizar aplicando un método conocido por los expertos en la técnica, tal como la esterificación general, amidación, deshidratación, hidrogenación y similares.

El método de producción del compuesto de la presente invención se describe a continuación. Sin embargo, el método de producción no está limitado en absoluto por los siguientes métodos.

Como el compuesto de partida de cada reacción, a menos que se describa un método de producción específico, se puede obtener y usar fácilmente uno disponible comercialmente, o también se puede producir según un método conocido per se, o un método análogo al mismo.

(Método A)

En el Método A, el compuesto (a-1) y el compuesto (a-2) se acoplan para producir el compuesto (a-3) de la presente invención.



En el esquema mencionado anteriormente, R¹, R², R³, S, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, Xa es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfoniloxi y similares, y V es -NH₂, -OH o -SH.

Etapa A: Esta etapa incluye una reacción que usa un catalizador de paladio y una reacción de sustitución nucleófila usando un haluro metálico tal como NaH y similares, una base orgánica tal como *i*-Pr₂NEt, o una base inorgánica tal como K₂CO₃ y similares, mediante la cual el compuesto (a-3) de la presente invención se produce a partir del compuesto (a-1) y el compuesto (a-2) en un disolvente inerte.

La cantidad de compuesto (a-2) a usar es generalmente 1 - 3 equivalentes, preferiblemente 1 - 1,5 equivalentes, en relación con el compuesto (a-1).

La cantidad de catalizador de paladio a usar es generalmente 0,01 - 0,2 equivalentes, preferiblemente 0,01 - 0,1 equivalentes, en relación con el compuesto (a-1).

La cantidad de hidruro metálico a usar es generalmente 1 - 3 equivalentes, preferiblemente 1 - 1,5 equivalentes, en relación con el compuesto (a-1).

La cantidad de la base orgánica a usar es generalmente 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, en relación con el compuesto (a-1).

La cantidad de la base inorgánica a usar es generalmente 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, en relación con el compuesto (a-1).

El disolvente inerte a usar incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico,

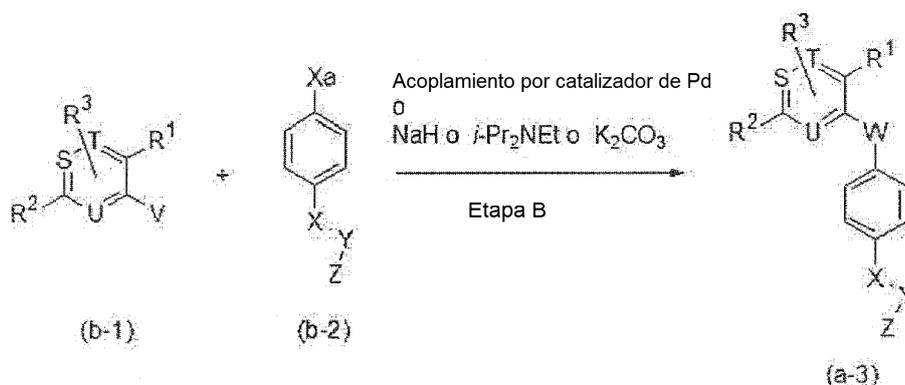
tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y hexametilfosforotriamida; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno, y una mezcla de estos.

5 Mientras que la temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida y el disolvente a usar, generalmente es de 0 °C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el disolvente a usar y la temperatura de reacción, es generalmente de 30 minutos a 96 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

10 (Método B)

En el Método B, similar al Método A, el compuesto (b-1) y el compuesto (b-2) se acoplan para producir el compuesto (a-3) de la presente invención.

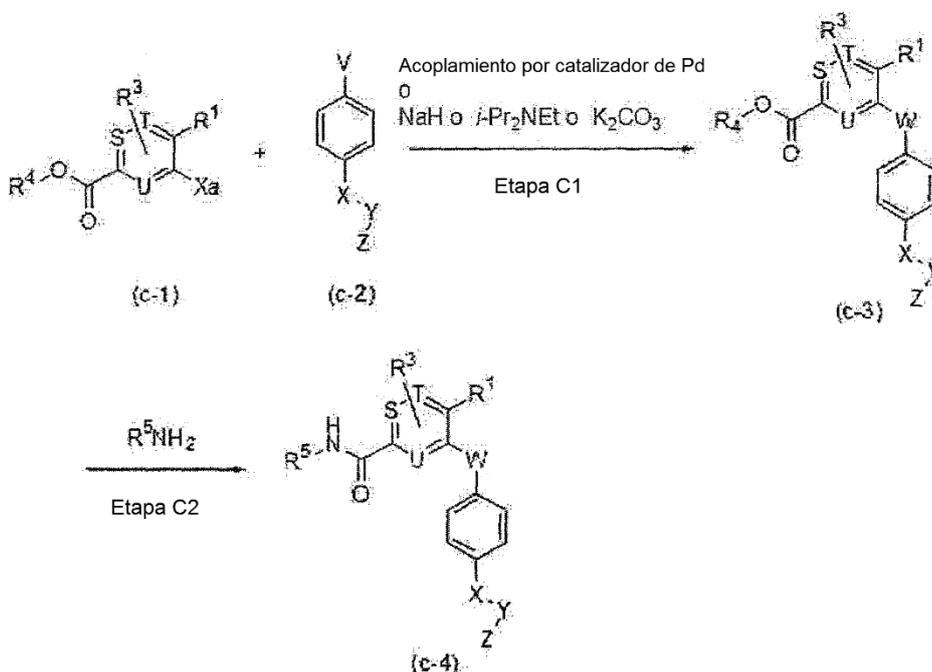


En el esquema mencionado anteriormente, R¹, R², R³, S, T, U, V, X, Y, Z y Xa son como se han definido anteriormente.

15 Etapa B: Esta etapa incluye una reacción que usa un catalizador de paladio y una reacción de sustitución nucleófila usando un haluro metálico tal como NaH y similares, una base orgánica tal como *i*-Pr₂NEt, o una base inorgánica tal como K₂CO₃ y similares, mediante la cual el compuesto (a-3) se produce a partir del compuesto (b-1) y el compuesto (b-2).

(Método C)

20 En el Método C, se produce el compuesto (c-4) de la presente invención en donde R² en la fórmula (I) es un grupo carbamoilo o un grupo alquilaminocarbonilo C1-6.



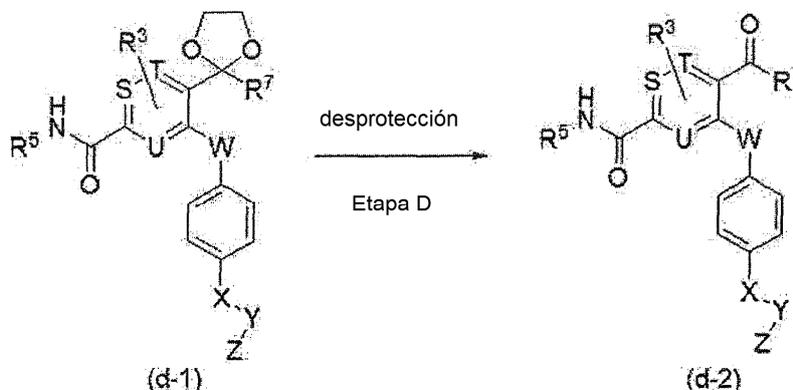
En el esquema mencionado anteriormente, R¹, R³, S, T, U, V, X, Y, Z y Xa son como se han definido anteriormente, R⁴ es un grupo protector carboxilo tal como grupo alquilo C1-6 y similares, y R⁵ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-6.

5 Etapa C1: Esta etapa es una reacción de acoplamiento que usa un catalizador de paladio o una reacción de sustitución nucleófila usando un hidruro metálico tal como NaH y similares, una base orgánica tal como i-Pr₂NEt, una base inorgánica tal como K₂CO₃ y similares, y el compuesto (c-3) se produce a partir del compuesto (c-1) y el compuesto (c-2). Esta etapa puede realizarse en condiciones similares a las del Método A.

10 Etapa C2: En esta etapa, el compuesto (c-3) se convierte en el compuesto (c-4) mediante una reacción de amidación. Esta etapa de amidación incluye un método para convertir directamente un grupo éster en un grupo amida, y un método de amidación que incluye hidrolizar un grupo éster en un grupo carboxilo, y realizar una reacción de condensación con amina. La reacción de amidación para convertir directamente un grupo éster en un grupo amida se puede realizar según los métodos descritos en Chem. Rev., 1948, 45, 203, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1888, Org. Biol. Chem., 1962, 84, 4457, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 875, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7090 y similares.

(Método D)

15 En el Método D, se produce el compuesto (d-2) de la fórmula (I) en donde R¹ es un grupo alquilcarbonilo C1-6 y R² es un grupo carbamoilo o un grupo alquilaminocarbonilo C1-6 de la presente invención.

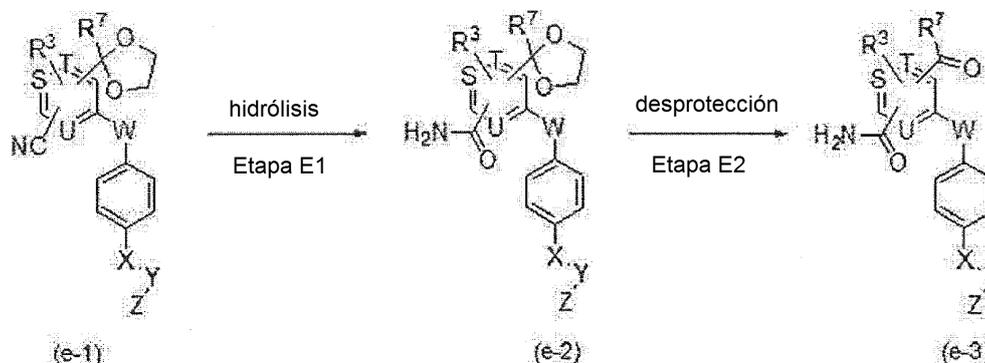


En el esquema mencionado anteriormente, R³, R⁵, S, T, U, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R⁷ es un grupo alquilo C1-6.

20 Etapa D: En el compuesto (d-1), el grupo carbonilo se protege por acetal. Esta etapa es una etapa para desproteger el grupo protector. El método de desprotección de acetal puede realizarse según el método descrito en, por ejemplo, T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3^a ed., 1999)".

(Método E)

En el Método E, se produce el compuesto (e-3) de la fórmula (I) en donde R¹ y R² es cada uno independientemente un grupo alquilcarbonilo C1-6 o un grupo carbamoilo de la presente invención.



25

En el esquema mencionado anteriormente, R³, R⁷, S, T, U, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

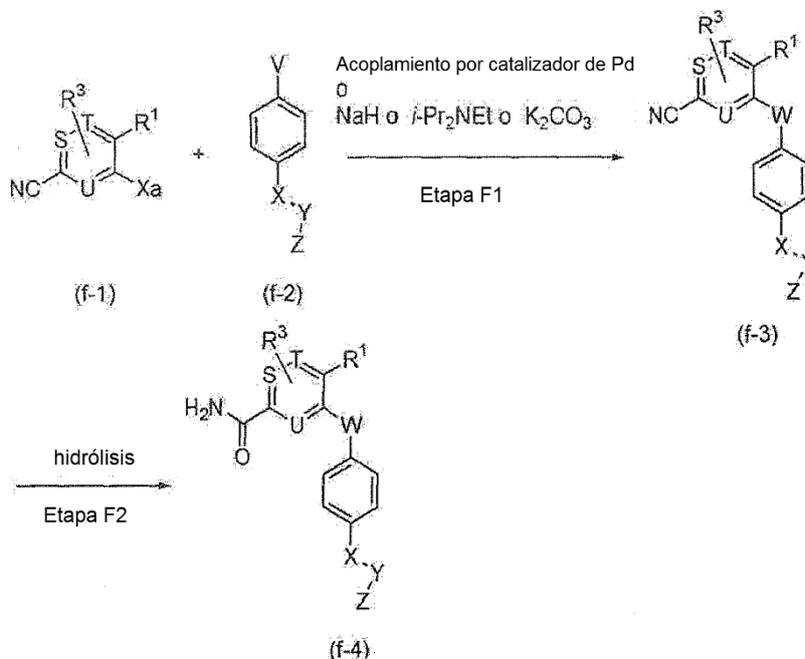
Etapa E1: En esta etapa, se produce el compuesto (e-2) sometiendo el grupo ciano del compuesto (e-1) a hidrólisis para la conversión en un grupo carbamoilo. La hidrólisis del grupo ciano puede realizarse según un método conocido.

Etapa E2: En esta etapa, se produce el compuesto (e-3) desprotegiendo el acetal en el compuesto (e-2). Esta etapa

puede realizarse en condiciones similares a las del Método D.

(Método F)

En el Método F, se produce el compuesto (f-4) de la fórmula (I) en donde R² es un grupo carbamoilo de la presente invención.



5

En el esquema mencionado anteriormente, R¹, R³, S, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

Etapa F1: Esta etapa incluye una reacción que usa un catalizador de paladio y una reacción de sustitución nucleófila usando un haluro metálico tal como NaH y similares, una base orgánica tal como *i*-Pr₂NEt, o una base inorgánica tal como K₂CO₃ y similares, mediante la cual el compuesto (f-3) se produce a partir del compuesto (f-1) y el compuesto (f-2). Esta etapa puede realizarse en condiciones similares a las del Método A.

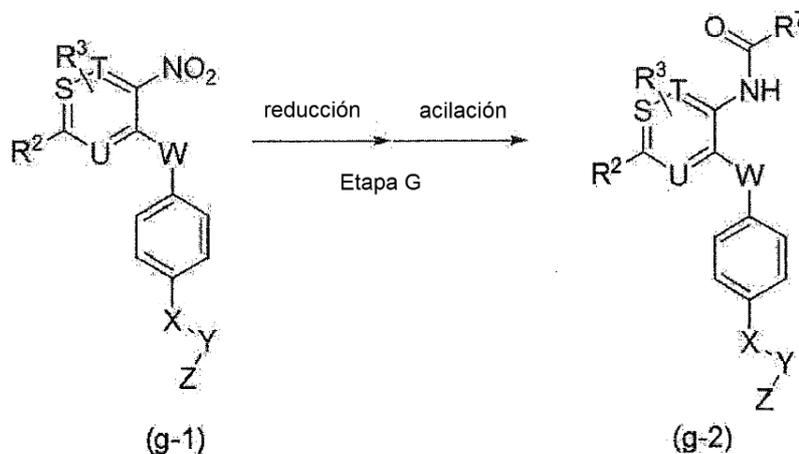
10

Etapa F2: Esta etapa incluye hidrólisis de un grupo ciano, en donde el compuesto (f-4) se produce a partir del compuesto (f-3). Esta etapa puede realizarse en condiciones similares a las del Método E, Etapa E1.

(Método G)

En el Método G, se produce el compuesto (g-2) de la fórmula (I) en donde R¹ es un grupo alquilcarbonilamino C1-6 de la presente invención.

15



En el esquema mencionado anteriormente, R², R³, S, T, U, W, X, Y, Z y R⁷ son como se han definido anteriormente.

Etapa G: En esta etapa, se produce el compuesto (g-2) convirtiendo un grupo nitro en un grupo amino por

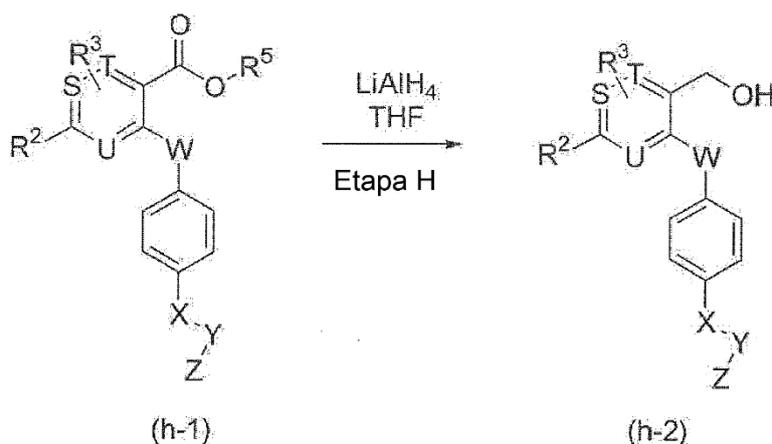
hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono y similares, o una reacción de reducción que incluye hacer reaccionar en presencia de cloruro cálcico y cinc en una solución acuosa de etanol a reflujo y similares, seguido de acilación.

La reacción de reducción puede realizarse según un método conocido.

- 5 La acilación puede realizarse según un método conocido y usando el ácido carboxílico correspondiente (R^7 -COOH) o un derivado del mismo.

(Método H)

En el Método H, se produce el compuesto (h-2) de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo hidroximetilo de la presente invención.



10

En el esquema mencionado anteriormente, R^2 , R^3 , R^5 , S, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

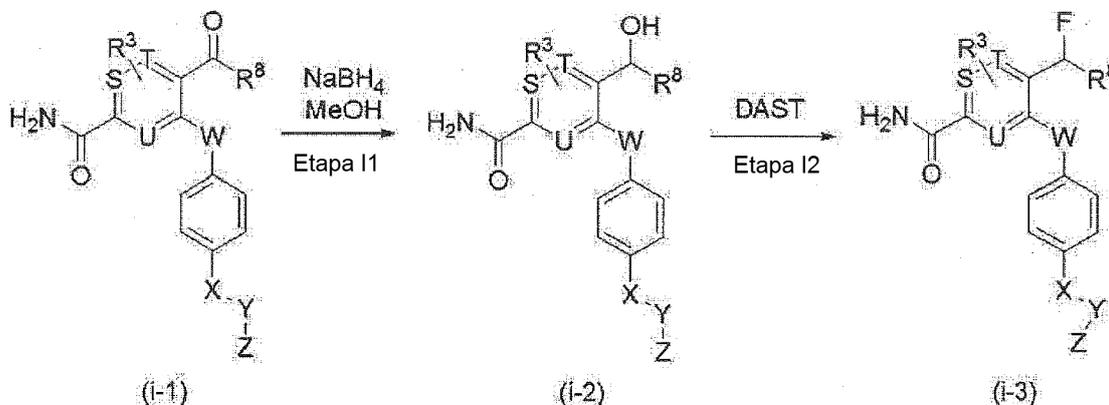
Etapa H: Esta etapa es una etapa de reducción, en donde el compuesto (h-2) se produce a partir del compuesto (h-1). Esta etapa puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (h-1) en presencia de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano en refrigeración con hielo a temperatura ambiente.

- 15 La cantidad de hidruro de litio y aluminio a usar es generalmente 1 - 3 equivalentes con respecto al compuesto (h-1).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, es generalmente de 30 minutos a 3 h, preferiblemente de 30 min a 1 h.

(Método I)

- 20 En el Método I, se produce el compuesto (i-3) de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo halógeno alquilo C1-6, y R^2 es un grupo carbamoilo de la presente invención.



En el esquema mencionado anteriormente, R^3 , S, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-5.

Etapa I1: Esta etapa es una etapa de reducción, en donde el compuesto (i-2) se produce a partir del compuesto (i-1).

Esta etapa puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (i-1) en presencia de borohidruro sódico en metanol en refrigeración con hielo a temperatura ambiente.

La cantidad de borohidruro sódico a usar es generalmente 1 - 3 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con respecto al compuesto (i-1).

5 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, es generalmente de 30 minutos a 3 h, preferiblemente de 30 min a 1 h.

Etapa I2: Esta etapa incluye halogenación (la reacción de fluoración se describe como un ejemplo en el esquema mencionado anteriormente), en donde el compuesto (i-3) se produce a partir del compuesto (i-2). Esta etapa puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (i-2) en presencia de trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (DAST) como un agente de halogenación (agente de fluoración) en cloroformo en refrigeración con hielo a temperatura ambiente.

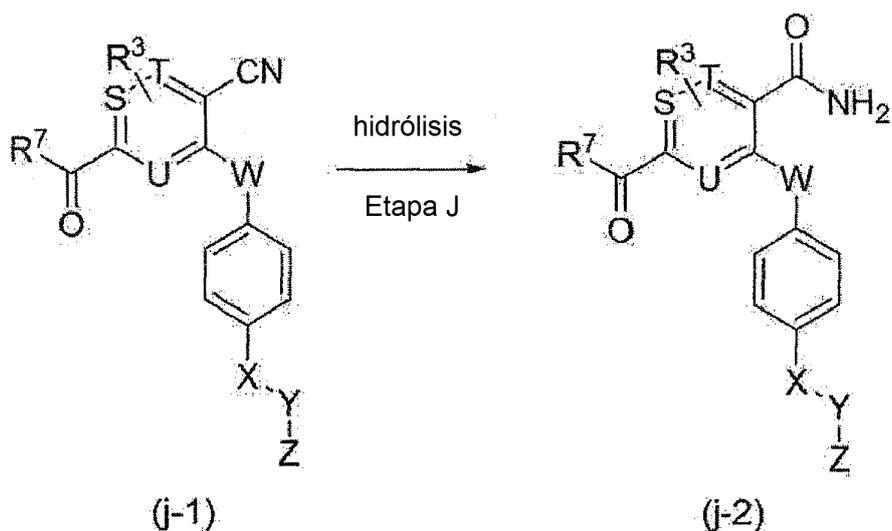
10

La cantidad de trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre a usar es generalmente 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, con respecto al compuesto (i-2).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, es generalmente de 30 minutos a 3 h, preferiblemente de 30 min a 1 h.

15 (Método J)

En el Método J, se produce el compuesto (j-2) de la fórmula (I) en donde R¹ es un grupo carbamoilo y R² es un grupo alquilcarbonilo C1-6 de la presente invención.

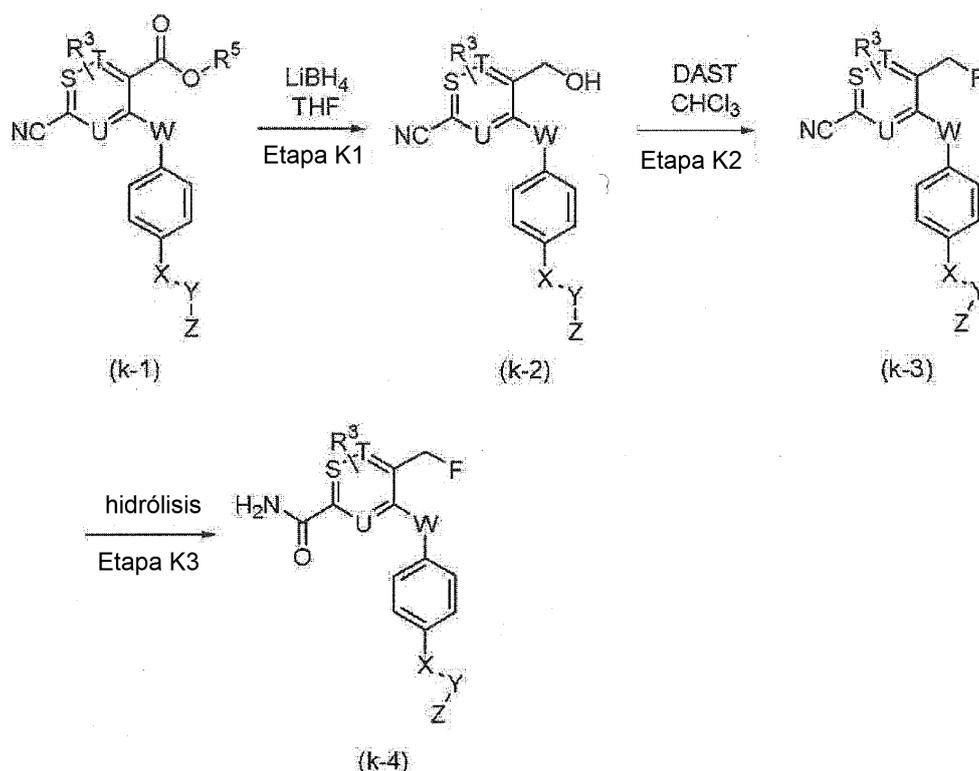


En el esquema mencionado anteriormente, R³, R⁷, S, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

20 Etapa J: Esta etapa incluye hidrólisis de un grupo ciano, en donde el compuesto (j-2) se produce a partir del compuesto (j-1). Esta etapa puede realizarse en condiciones similares a las del Método E, Etapa E1.

(Método K)

En el Método K, se produce el compuesto (k-3) de la fórmula (I) en donde R¹ es un grupo halógeno alquilo C1-6 y R² es un grupo carbamoilo de la presente invención.



En el esquema mencionado anteriormente, R^3 , R^5 , S , T , U , W , X , Y y Z son como se han definido anteriormente.

5 Etapa K1: Esta etapa es una reacción de reducción en donde el compuesto (k-2) se produce a partir del compuesto (k-1). Esta etapa puede realizarse calentando el compuesto (k-1) en presencia de borohidruro de litio en tetrahidrofurano.

La cantidad de borohidruro de litio a usar es generalmente 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, con respecto al compuesto (k-1).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, es generalmente de 1 a 5 h, preferiblemente de 1 a 3 h.

10 Etapa K2: Esta etapa incluye halogenación (la reacción de fluoración se describe como un ejemplo en el esquema mencionado anteriormente), en donde el compuesto (k-3) se produce a partir del compuesto (k-2). Esta etapa puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (k-2) en presencia de trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre como un agente de halogenación (agente de fluoración) en cloroformo en refrigeración con hielo a temperatura ambiente.

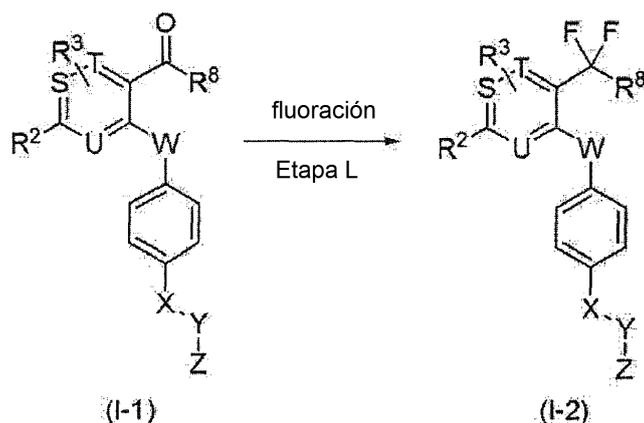
15 La cantidad de trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre a usar es generalmente 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, con respecto al compuesto (k-2).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, generalmente de 30 min a 3 h, preferiblemente de 30 min a 1 h.

Etapa K3: Esta etapa es una reacción de hidrólisis de un grupo ciano en donde el compuesto (k-4) se produce a partir del compuesto (k-3). Esta etapa puede realizarse en condiciones similares a las del Método E, Etapa E1.

20 (Método L)

En el Método L, se produce el compuesto (1-2) de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo halógeno alquilo C1-6 de la presente invención.



En el esquema mencionado anteriormente, R^2 , R^3 , R^8 , S, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

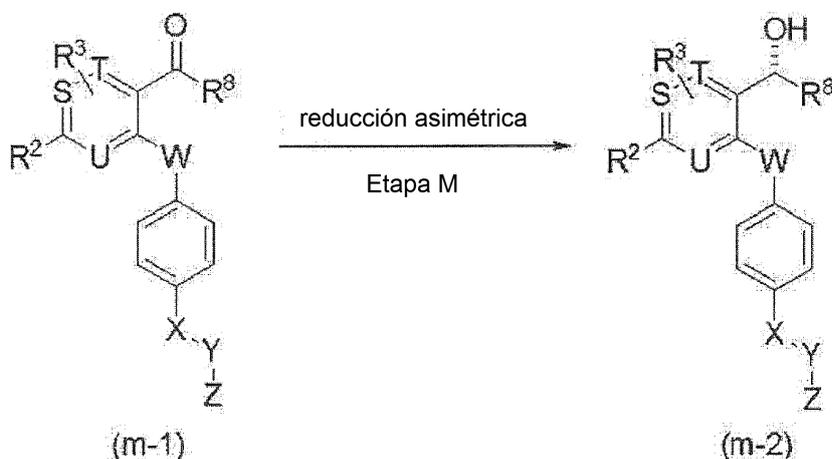
5 Etapa L: Esta etapa incluye halogenación (la reacción de fluoración se describe como un ejemplo en el esquema mencionado anteriormente), en donde el compuesto (I-2) se produce a partir del compuesto (I-1). Esta etapa puede realizarse calentando el compuesto (I-1) en presencia de un agente de fluoración, tal como trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, y similares, en cloroformo.

La cantidad del agente de fluoración a usar es generalmente 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, con respecto al compuesto (I-1).

10 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, es generalmente de 1 a 120 h, preferiblemente de 1 a 72 h.

(Método M)

En el Método M, se produce el compuesto (m-2) de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo hidroxi alquilo C1-6 de la presente invención.

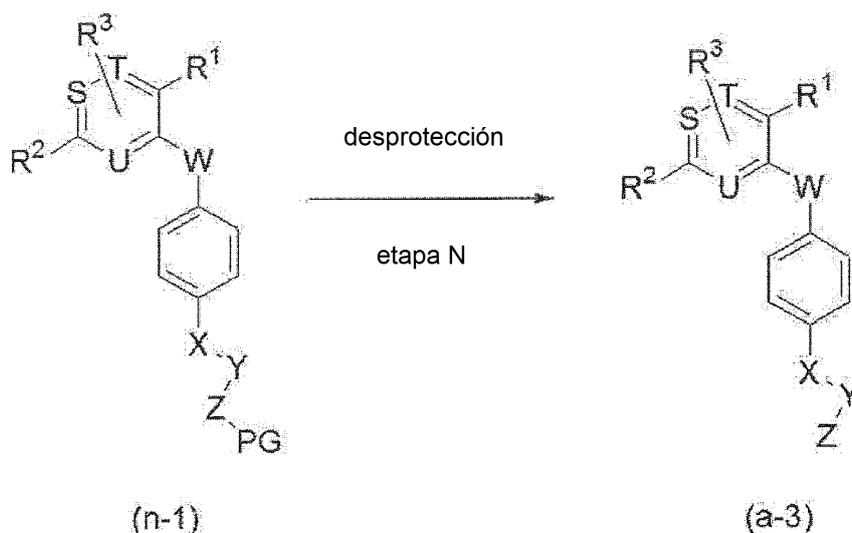


15 En el esquema mencionado anteriormente, R^2 , R^3 , R^8 , S, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

Etapa M: Esta etapa es una reacción de reducción asimétrica, en donde el compuesto (m-2) se produce a partir del compuesto (m-1). Esta etapa puede realizarse según los métodos descritos en, por ejemplo, J. Org. Chem., 1988, 53, 2861, Tetrahedron Asymmetry, 1992, 3, 1583, Tetrahedron Letters, 1994, 35, 2141 y similares.

(Método N)

20 En el Método N, el compuesto (a-3) de la presente invención se produce eliminando el grupo protector del compuesto (n-1) que puede producirse según el Método A al Método M.



En el esquema mencionado anteriormente, R¹, R², R³, S, T, U, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y PG es un grupo protector de Z.

5 Etapa N: En el compuesto (n-1), Z está protegido por un grupo protector. Esta etapa es una etapa para desproteger el grupo protector. El método de desprotección de cada grupo protector puede realizarse según el método descrito en, por ejemplo, T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., 1999)".

El compuesto de la presente invención producido anteriormente puede aislarse y purificarse por un método conocido, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, recristalización fraccional, recristalización, y similares.

10 Cuando el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o un intermedio de producción tiene un carbono asimétrico, están presentes isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos pueden estar cada uno aislado y purificado por un método convencional, tal como recristalización fraccional (resolución de la sal) para la recristalización con una sal apropiada, cromatografía en columna y similares. Los isómeros mencionados anteriormente también pueden producirse por síntesis asimétrica. Como documento de referencia de un método para resolver un isómero óptico del isómero mencionado anteriormente de un racemato, puede mencionarse J. Jacques et al, "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.".

20 Dado que el compuesto de la presente invención es útil ya que tiene una alta seguridad, muestra una buena farmacocinética y tiene una acción promotora de la formación ósea superior, y se puede usar para la profilaxis o el tratamiento (particularmente el tratamiento) de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, tal como osteoporosis, enfermedad de Paget del hueso, osteoartritis y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero (particularmente un ser humano), puede administrarse por vía sistémica o tópica, y por vía oral o parenteral.

25 La composición farmacéutica de la presente invención se puede producir seleccionando una forma adecuada según el método de administración y según un método de preparación generalmente utilizado para diversas preparaciones.

30 La forma de una composición farmacéutica para su uso oral incluye un comprimido, píldora, polvo, gránulo, cápsula, solución, suspensión, emulsión, jarabe, elixir y similares. Los medicamentos en estas formas pueden prepararse según un método convencional y utilizando aquellos seleccionados apropiadamente según sea necesario de un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, agente de hinchamiento, auxiliar de hinchamiento, agente de revestimiento, plastificante, estabilizante, conservante, antioxidante, colorante, agentes solubilizantes, agente de suspensión, emulsionante, agente edulcorante, conservante, agente tamponante, diluyente, agente humectante y similares, que se usan generalmente como aditivos.

35 Los ejemplos de la forma de la composición farmacéutica parenteral incluyen inyección, ungüento, gel, crema, fomento, parche, pulverizador, inhalador, pulverizador, gotas oculares, gotas nasales, supositorios, inhaladores, y similares. Los medicamentos en estas formas pueden prepararse según un método convencional y utilizando aquellos seleccionados apropiadamente según sea necesario de un estabilizante, conservante, agentes solubilizantes, humectantes, conservante, antioxidante, agente saporífero, gelificante, agente neutralizante, agentes solubilizantes, agente tamponante, agente isotónico, tensioactivo, colorante, agente tamponante, espesante, agente humectante, carga, promotor de la absorción, agente de suspensión, aglutinante, y similares, que se usan generalmente como aditivos.

40

Aunque la dosis del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía dependiendo del síntoma, edad, peso corporal, el tipo de medicamento que se administra en combinación y similares, una dosis única del mismo está generalmente dentro del intervalo de 0,001-1000 mg basándose en el compuesto de fórmula (I), para un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg), que se administra de manera sistémica o tópica una o varias veces al mes, una a varias veces a la semana, una a varias veces al día, por vía oral o parenteral, o administrarse de manera continua por vía intravenosa durante 1-24 horas al día.

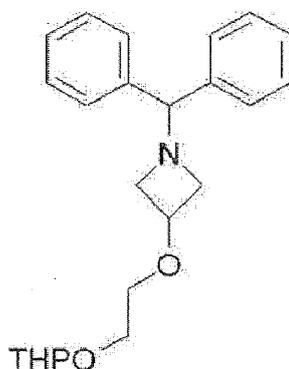
Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación por referencia a los Ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes.

<Ejemplo de referencia 1>

4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamina

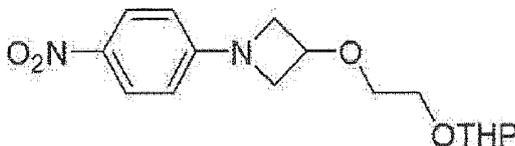
(1a) 1-benzhidril-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina



Se disolvió 1-benzhidrilazetidín-3-ol (20,0 g, 83,6 mmol) en dimetilformamida (150 ml), se añadió por separado hidruro sódico (P = 60 %) (5,02 g, 125 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Se añadió gota a gota 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropirano (18,9 ml, 125 mmol) a 60 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió hidruro sódico (P = 60 %) (2,00 g, 50 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 6:1 → 3:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (23,8 g, rendimiento del 77 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,40-1,85 (6H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,45-3,58 (6H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,15-4,22 (1H, m), 4,36 (1H, s), 4,55-4,62 (1H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,20-7,28 (4H, m), 7,35-7,40 (4H, m).

(1b) 1-(4-nitrofenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina



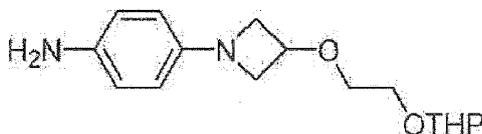
Se suspendió hidróxido de paladio al 20 %-carbono (3,0 g) en metanol (250 ml). Se añadió 1-benzhidril-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (23,8 g, 64,8 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1a), y se realizó hidrogenación catalítica a 25 °C, 0,40 MPa durante 3 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1-(4-amino)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina en forma de un aceite de color pardo (23,3 g, rendimiento del 98 %).

El aceite obtenido (3,00 g, 8,16 mmol) se disolvió en dimetilformamida (30 ml). Se añadieron 4-nitrofluorobenceno (1,04 ml, 9,79 mmol) y diisopropiletilamina (2,13 ml, 12,2 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1 → 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (2,08 g, rendimiento del 79 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50-1,88 (6H, m), 3,48-3,64 (2H, m), 3,65-3,69 (2H, m), 3,84-3,98 (4H, m), 4,20-4,26 (2H,

m),4,53-4,57 (1H, m),4,61-4,63 (1H, m),6,30-6,32 (2H, m),8,08-8,11 (2H, m).

(1c) 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina-1-il}fenilamina

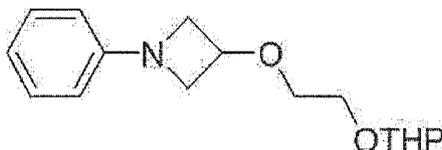


5 Se suspendió paladio al 5 % sobre carbono (500 mg) en metanol (30 ml), Se añadió 1-(4-nitrofenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (2,07 g, 6,42 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1b), y se realizó la hidrogenación catalítica a 25 °C, 0,40 MPa durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color pardo (1,9 g, rendimiento del 100 %).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,46-1,88 (6H, m),3,25-3,40 (2H, a),3,45-3,55 (1H, m),3,56-3,65 (5H, m),3,83-3,90 (2H, m),4,02-4,06 (2H, m),4,44-4,47 (1H, m),4,61-4,63 (1H, m),6,35-6,37 (2H, m),6,61-6,63 (2H, m).

<Ejemplo de referencia 2>

1-(4-yodofenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (2a) 1-fenil-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina

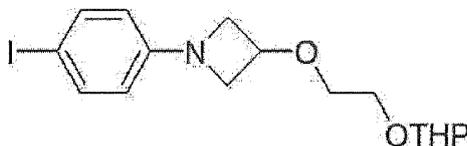


15 Se suspendió hidróxido de paladio al 20 %-carbono (0,90 g) en metanol (200 ml), Se añadió 1-benzhidril-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (17,7 g, 48,2 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1a), y la hidrogenación catalítica se realizó a temperatura ambiente, 0,3 MPa durante 46 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida.

20 Al residuo obtenido se le añadieron yodobenceno (7,0 ml, 63 mmol), yoduro de cobre (I) (918 mg, 4,82 mmol), L-prolina (1,11 g, 9,64 mmol), carbonato potásico (13,3 g, 96,2 mmol) y dimetilsulfóxido (24 ml), se burbujó nitrógeno durante 1 minuto, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 19 h. La mezcla se dejó enfriar, se vertió en agua (120 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1 → 2:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (7,8 g, rendimiento del 55 %).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,40-1,90 (6H, m),3,47-3,67 (4H, m),3,69-3,78 (2H, m),3,82-3,92 (2H, m),4,08-4,16 (2H, m),4,47-4,55 (1H, m),4,62-4,68 (1H, m),6,44-6,52 (2H, m),6,70-6,78 (1H, m),7,16-7,26 (2H, m).

(2b) 1-(4-yodofenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina



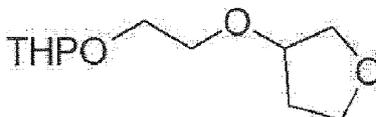
30 Se disolvió 1-fenil-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (7,8 g, 28 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 2 (2a) en cloruro de metileno (40 ml), se añadieron bicarbonato sódico (3,5 g, 42 mmol) y agua (40 ml), se añadió por separado yodo (7,46 g, 29,4 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 h. Se añadió tiosulfato sódico al 5 %- (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica se lavó sucesivamente con tiosulfato sódico al 5 % y agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1 → 2:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (10,34 g, rendimiento del 92 %).

40 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,40-1,90 (6H, m),3,47-3,65 (4H, m),3,68-3,75 (2H, m),3,83-3,91 (2H, m),4,07 (2H, t, J=7,1 Hz),4,44-4,52 (1H, m),4,60-4,65 (1H, m),6,20-6,25 (2H, m),7,43-7,47 (2H, m).

<Ejemplo de referencia 3>

2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)etanol

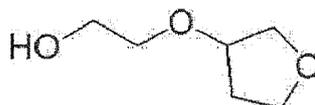
(3a) 2-[2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)etoxi]tetrahidropiran



Se disolvió tetrahydrofuran-3-ol (10,0 g, 114 mmol) en dimetilformamida (200 ml), se añadió hidruro sódico (P = 60 %) (5,9 g, 0,15 mol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-(2-Bromoetoxi)tetrahidropirano (30,9 g, 148 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua, después con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 8:1 → 4:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (8,88 g, rendimiento del 36 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,47-1,64 (4H, m),1,67-1,89 (2H, m),1,94-2,03 (2H, m),3,45-3,54 (1H, m),3,54-3,66 (3H, m),3,75-3,93 (6H, m),4,14-4,22 (1H, m),4,58-4,66 (1H, m).

(3b) 2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)etanol



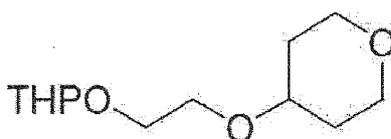
Se disolvió 2-[2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)etoxi]tetrahidropirano (8,88 g, 41,1 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 3 (3a) en metanol (90 ml), Se añadió cloruro de hidrógeno 8,6 M/isopropanol (14,3 ml, 0,12 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (4,29 g, rendimiento del 79 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,95-2,04 (2H, m),2,10-2,20 (1H, a),3,50-3,60 (2H, m),3,70-3,95 (6H, m),4,14-4,20 (1H, m).

<Ejemplo de referencia 4>

2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etanol

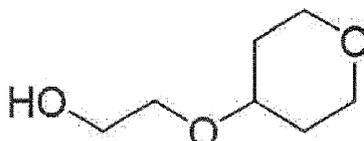
(4a) 1-(tetrahidropiran-4-iloxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etano



Se disolvió tetrahidropiran-4-ol (375 mg, 3,67 mmol) en dimetilformamida (2,5 ml), se añadió hidruro sódico (P = 60 %) (190 mg, 4,75 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropirano (1,0 g, 4,8 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h, y después a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y después con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1 → 2:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (190 mg, rendimiento del 22 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,47-1,87 (8H, m),1,87-1,96 (2H, m),3,39-3,47 (2H, m),3,47-3,70 (5H, m),3,80-3,90 (2H, m), 3,90-3,99 (2H, m),4,61-4,69 (1H, m).

(4b) 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etanol



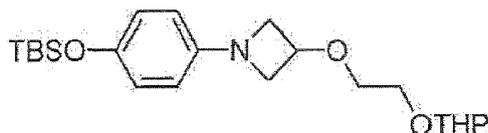
Se disolvió 1-(tetrahidropiran-4-iloxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etano (180 mg, 0,782 mmol) producido en el Ejemplo de

Referencia 4 (4a) en metanol (2,0 ml), se añadió una solución 8,6 M de cloruro de hidrógeno/isopropanol (0,27 ml, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (110 mg, rendimiento del 96 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,54-1,66 (2H, m), 1,84 (1H, s), 1,86-1,97 (2H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 3,49-3,57 (1H, m), 3,59 (2H, t, J=4,9 Hz), 3,74 (2H, t, J=4,9 Hz), 3,91-3,99 (2H, m).

<Ejemplo de referencia 5>

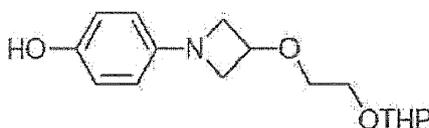
4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenol (5a) 1-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenil]-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina



Se suspendieron acetato de paladio (II) (56 mg, 0,25 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (234 mg, 0,375 mmol) en tolueno (5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min. Se añadieron *tert*-butil-(4-yodofenoxi)dimetilsilano (2,00 g, 6,00 mmol), 3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (1,0 g, 5,0 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1b), *tert*-butóxido sódico (721 mg, 7,50 mmol) y tolueno (15 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó una vez más por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (1,32 g, rendimiento del 65 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,15 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,51-1,87 (6H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,57-3,67 (5H, m), 3,84-3,89 (2H, m), 4,05-4,08 (2H, m), 4,44-4,49 (1H, m), 4,62-4,63 (1H, m), 6,35-6,37 (2H, m), 6,69-6,72 (2H, m).

(5b) 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenol



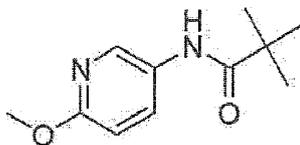
Se disolvió 1-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenil]-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (1,31 g, 3,21 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 5 (5a) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (4,8 ml, 4,8 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió de nuevo una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1,9 ml, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1→2:1→1:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (975 mg, rendimiento del 100 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,50-1,88 (6H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,58-3,65 (5H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 4,04-4,07 (2H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 4,62-4,64 (1H, m), 4,68 (1H, s), 6,36-6,39 (2H, m), 6,70-6,72 (2H, m).

<Ejemplo 1>

N-(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi) azetidín-1-il] fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida

(1a) N-(6-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilpropionamida

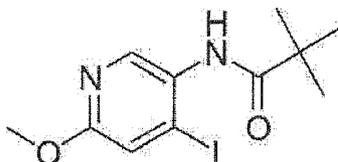


Se disolvió 6-metoxipiridin-3-ilamina (13,2 g, 10,6 mmol) en cloruro de metileno (130 ml), se añadieron trietilamina (17,7 ml, 12,7 mmol) y cloruro de pivaloilo (13,6 ml, 11,1 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la

misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojo pálido (22,0 g, rendimiento del 100 %).

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,32 (9H, s), 3,91 (3H, s), 6,71 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,33-7,40 (1H, a), 8,11 (1H, d, $J=2,7$ Hz).

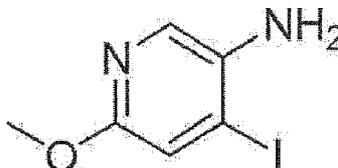
(1b) N-(4-yodo-6-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



10 Se disolvió N-(6-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (25,2 g, 0,120 mol) producida en el Ejemplo 1 (1a) en tetrahidrofurano (200 ml), y se añadió gota a gota una solución 1,7 M de *tert*-butil litio/pentano (200 ml, 0,34 mol) durante 1 h a -78 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió gota a gota una solución (200 ml) de yodo (55,2 g, 0,220 mol) en tetrahidrofurano durante 1 h, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 40:1 \rightarrow 8:1 \rightarrow 6:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (15,0 g, rendimiento del 37 %).

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,36 (9H, s), 3,90 (3H, s), 7,23 (1H, s), 7,33-7,40 (1H, a), 8,69 (1H, s).

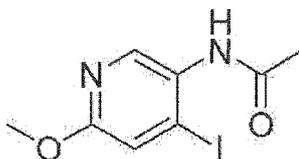
(1c) 4-yodo-6-metoxipiridin-3-ilamina



20 A N-(4-yodo-6-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (15,0 g, 44,9 mmol) producida en el Ejemplo 1 (1b) se le añadió ácido sulfúrico al 10 % (165 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:3, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (6,0 g, rendimiento del 54 %).

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,63-3,80 (2H, a), 3,84 (3H, s), 7,14 (1H, s), 7,64 (1H, s).

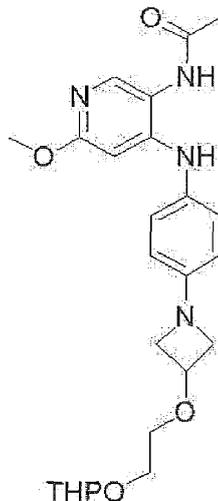
(1d) N-(4-yodo-6-metoxipiridin-3-il)acetamida



30 Se disolvió 4-yodo-6-metoxipiridin-3-ilamina (5,10 g, 20,4 mmol) producida en el Ejemplo 1 (1c) en cloruro de metileno (50 ml), se añadieron trietilamina (4,27 ml, 30,6 mmol) y cloruro de acetilo (1,74 ml, 24,5 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se lavó con éter isopropílico y se recogió por filtración para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (4,60 g, rendimiento del 77 %).

35 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,24 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,96-7,10 (1H, a), 7,24 (1H, s), 8,59 (1H, s).

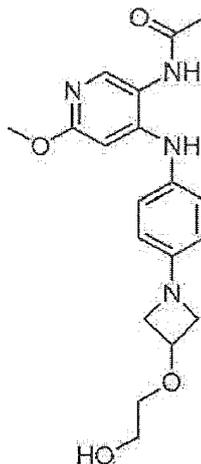
(1e) N-[6-metoxi-4-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)piridin-3-il]acetamida



Se disolvió N-(4-Yodo-6-metoxipiridin-3-il)acetamida (3,46 g, 11,8 mmol) en el Ejemplo 1 (1d) se disolvió en *terc*-butanol (35 ml), 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamina (3,46 g, 11,8 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1c), se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (540 mg, 0,590 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (562 mg, 1,18 mmol) y fosfato potásico (5,00 g, 23,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1 → cloroformo:metanol, 50:1 → 20:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (4,50 g, rendimiento del 83 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50-1,80 (6H, m), 1,96 (1H, s), 2,24 (2H, s), 3,46-3,92 (11H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 6,07-6,30 (2H, m), 6,40-6,54 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 7,76-7,84 (1H, s).

(1f) N-(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il) acetamida



Se disolvió N-[6-Metoxi-4-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)piridin-3-il]acetamida (320 mg, 0,68 mmol) producida en el Ejemplo 1 (1e) en metanol (3 ml), se añadió una solución 8,6 M de cloruro de hidrógeno/isopropanol (0,24 ml, 2,0 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo obtenido se lavó con éter isopropílico para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (150 mg, rendimiento del 59 %).

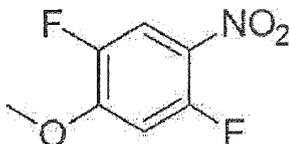
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,96 (1H, s), 2,24 (2H, s), 3,52-3,62 (2H, m), 3,70-3,90 (7H, m), 4,09-4,18 (2H, m), 4,42-4,53 (1H, m), 6,09-6,14 (1H, m), 6,40-6,54 (3H, m), 6,97-7,10 (3H, m), 7,78-7,79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 373 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 2>

2-{1-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]azetidín-3-iloxi}etanol

(2a) 1,4-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenzeno

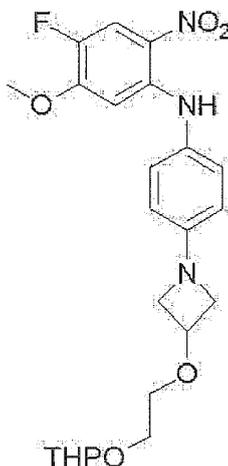


5 Se disolvió 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenzeno (2,00 g, 11,3 mmol) en metanol (10 ml), se añadió gota a gota una solución al 28 % de metóxido sódico/metanol (2,4 ml, 12 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El polvo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (2,0 g, rendimiento del 94 %).

10

 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,00 (3H, s), 6,75-6,88 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m).

(2b) (4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina



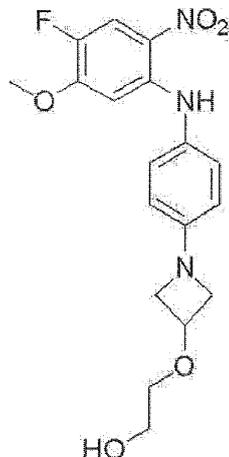
15 Se disolvió 1,4-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenzeno (192 mg, 1,02 mmol) producido en el Ejemplo 2 (2a) en dimetilformamida (3 ml), se añadieron 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamina (297 mg, 1,02 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1c) y diisopropilamina (0,27 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:4, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color rojo (410 mg, rendimiento del 87 %).

20

 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50-1,90 (6H, m), 3,45-3,58 (1H, m), 3,59-3,70 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,76-3,84 (2H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 4,60-4,65 (1H, m), 6,34 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,49-6,51 (2H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,91 (1H, d, J=11,7 Hz), 9,63 (1H, s).

25

(2c) 2-{1-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]azetidín-3-iloxi}etanol



Se disolvió (4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina (150 mg, 0,33 mmol) producida en el Ejemplo 2 (2b) en cloruro de metileno-metanol (1:2) (3 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución 8,6 M de cloruro de hidrógeno/isopropanol (0,11 ml, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se recogió por filtración con éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojo (95 mg, rendimiento del 77 %).

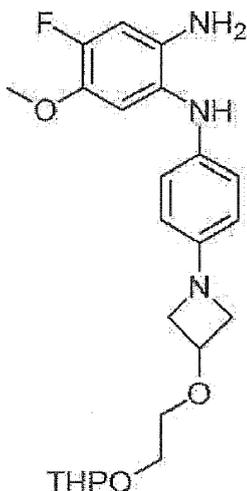
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,85-2,00 (1H, a), 3,55-3,64 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,77-3,88 (4H, m), 4,14-4,28 (2H, m), 4,47-4,58 (1H, m), 6,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,50-6,52 (2H, m), 7,10-7,12 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 11,7 Hz), 9,60-9,70 (1H, a).

MS (ESI) m/z: 373 (M+H)⁺.

<Ejemplo 3>

N-(5-fluoro-2-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-4-metoxifenil) acetamida

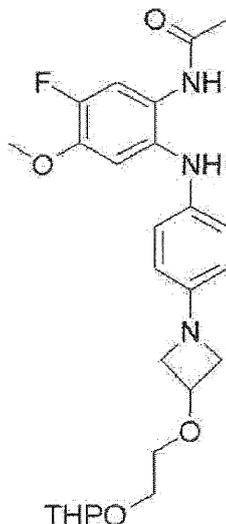
(3a) 4-fluoro-5-metoxi-N¹-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)benzeno-1,2-diamina



Se suspendió paladio al 5 %-carbono (80 mg) en metanol-tetrahidrofurano (3:1) (12 ml), se añadió (4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina (410 mg, 0,888 mmol) producida en el Ejemplo 2 (2b), y se realizó la hidrogenación catalítica a 25 °C, 0,30 MPa durante 1,5 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color púrpura (340 mg, rendimiento del 89 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50-1,90 (6H, m), 3,45-3,68 (6H, m), 3,74 (3H, s), 3,82-3,95 (2H, m), 4,04-4,12 (2H, m), 4,44-4,52 (1H, m), 4,60-4,65 (1H, m), 4,75-4,85 (2H, a), 6,41-6,43 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=12,2 Hz), 6,66-6,70 (3H, m).

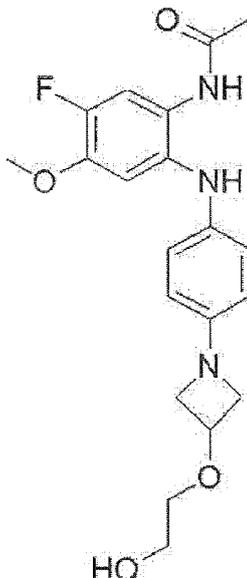
(3b) N-[5-fluoro-4-metoxi-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)fenil]acetamida



Se disolvió 4-fluoro-5-metoxi-N¹-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)benceno-1,2-diamina (230 mg, 0,530 mmol) producida en el Ejemplo 3 (3a) en piridina (2 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió anhídrido acético (0,060 ml, 0,64 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1 → 0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color azul (240 mg, rendimiento del 96 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,40-1,80 (6H, m),2,01 (3H, s), 3,45-3,60 (6H, m),3,66 (3H, s), 3,69-3,80 (2H, m),3,97-4,08 (2H, m),4,37-4,48 (1H, m),4,55-4,62 (1H, m),6,39-6,41 (2H, m),6,66 (1H, d, J=8,8 Hz),6,80-6,90 (3H, m),7,26 (1H, d, J=13,0 Hz),9,16 (1H, s).

(3c) N-(5-fluoro-2-(4-{3-[2-(hidroxietoxi)azetidín-1-il}fenilamino)-4-metoxifenil]acetamida



Se disolvió N-[5-fluoro-4-metoxi-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)fenil]acetamida (62 mg, 0,13 mmol) producida en el Ejemplo 3 (3b) en metanol (1 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución 8,6 M de cloruro de hidrógeno/isopropanol (0,045 ml, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se lavó con éter isopropílico, y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color púrpura pálido (37 mg, rendimiento del 73 %).

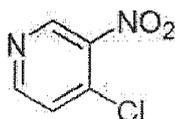
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ : 2,07 (3H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,60-3,68 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,35-4,55 (1H, m), 7,30-7,63 (5H, m), 8,50-8,80 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 4>

5 2-{1-[4-(2-metoxi-5-nitropiridin-4-ilamino)fenil]azetidín-3-iloxi}etanol

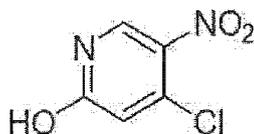
(4a) 4-cloro-3-nitropiridina



10 A pentacloruro de fósforo (16,3 g, 78,6 mmol) se le añadió oxiclورو de fósforo (16,2 ml, 173 mmol), se añadió por separado 3-nitropiridin-4-ol (10,0 g, 71,4 mmol) a 60 °C durante 15 min, y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con carbonato potásico. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (10,1 g, rendimiento del 89 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,54 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 8,69 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 9,12 (1H, s).

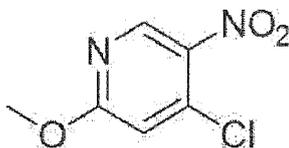
(4b) 4-cloro-5-nitropiridin-2-ol



20 Se burbujó gas amoníaco contra tetrahidrofurano (60 ml) a -78 °C durante 1,5 h, se añadió *tert*-butóxido potásico (8,88 g, 78,8 mmol), y la mezcla se calentó a -35 °C. Se disolvió 4-cloro-3-nitropiridina (5,00 g, 31,5 mmol) producida en el Ejemplo 4 (4a) en tetrahidrofurano (25 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución 5,5 M de peróxido de hidrógeno de *tert*-butilo/decano (31,0 ml, 171 mmol). Esta solución se añadió gota a gota a la solución de amoníaco preparada anteriormente durante 1 h, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio saturado y agua para separar la mezcla en dos capas. La capa orgánica se evaporó a presión reducida, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (670 mg). El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se recogió por filtración con hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (1,18 g, rendimiento total del 34 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6,69 (1H, s), 8,71 (1H, s), 12,80-13,05 (1H, a).

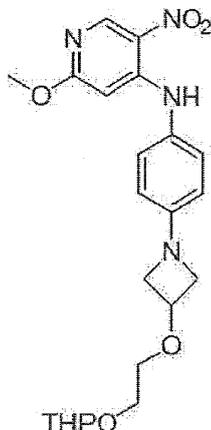
30 (4c) 4-cloro-2-metoxi-5-nitropiridina



35 Se suspendió 4-cloro-5-nitropiridin-2-ol (1,18 g, 6,76 mmol) producido en el Ejemplo 4 (4b) en tetrahidrofurano (15 ml) y, se añadieron carbonato de plata (2,80 g, 10,1 mmol) y yoduro de metilo (2,10 ml, 33,8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 h. El material insoluble se eliminó por filtración con celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (730 mg, rendimiento del 57 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,03 (3H, s), 6,90 (1H, s), 8,88 (1H, s).

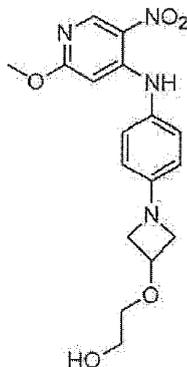
(4d) (2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina



Se disolvió 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamina (2,02 g, 6,89 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1c) en dimetilformamida (25 ml), se añadieron 4-cloro-2-metoxi-5-nitropiridina (1,30 g, 6,89 mmol) producida en el Ejemplo 4 (4c) y carbonato potásico (1,43 g, 10,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:1 → 2:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color rojo (2,72 g, rendimiento del 89 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,50-1,90 (6H, m), 3,46-3,58 (1H, m), 3,58-3,68 (3H, m), 3,78-3,83 (2H, m), 3,84-3,96 (5H, m), 4,09-4,20 (2H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 6,02 (1H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,06-7,08 (2H, m), 9,02 (1H, s), 9,27 (1H, s).

(4e) 2-{1-[4-(2-metoxi-5-nitropiridin-4-ilamino)fenil]azetidín-3-iloxi}etanol



Se disolvió (2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina (192 mg, 0,432 mmol) producida en el Ejemplo 4 (4d) en metanol (3 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución 8,6 M de cloruro de hidrógeno/isopropanol (0,15 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se lavó con éter isopropílico, se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojizo pardo (110 mg, rendimiento del 71 %).

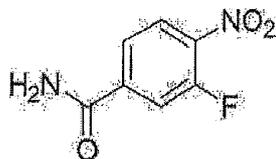
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,93 (1H, t, J=6,1 Hz), 3,54-3,62 (2H, m), 3,72-3,84 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,12-4,20 (2H, m), 4,45-4,58 (1H, m), 6,02 (1H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,07-7,09 (2H, m), 9,02 (1H, s), 9,26 (1H, a).

MS (ESI) m/z: 361 (M+H)⁺.

<Ejemplo 5> (no según la invención)

3-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-4-nitrobenzamida

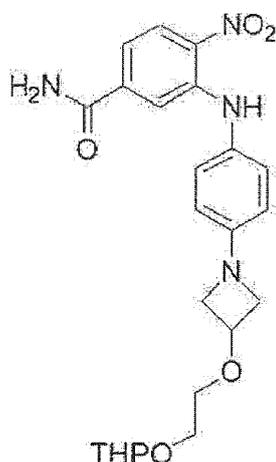
(5a) 3-fluoro-4-nitrobenzamida



Se disolvió ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (1,57 g, 8,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron N-metilmorfolina (1,12 ml, 10,2 mmol) e clorocromato de isobutilo (1,21 ml, 9,33 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. En refrigeración con hielo, se añadió gota a gota amoníaco acuoso 14,8 M (2,87 ml, 42,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recogió por filtración con éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,28 g, rendimiento del 82 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,80-7,92 (2H, m), 7,95-8,01 (1H, m), 8,21-8,37 (2H, m).

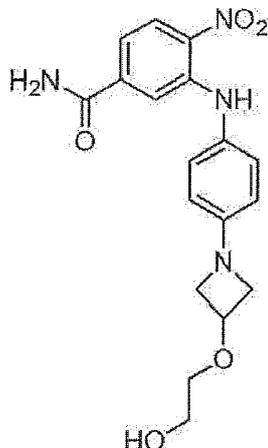
(5b) 4-nitro-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)benzamida



Se disolvió 3-fluoro-4-nitrobenzamida (1,79 g, 9,76 mmol) producida en el Ejemplo 5 (5a) en dimetilformamida (20 ml), se añadieron 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamina (2,85 g, 9,76 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1c), y diisopropiletilamina (3,40 ml, 19,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1→3:1→1:1→1:2→1:4→0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo oscuro (1,70 g, rendimiento del 38 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50-1,67 (4H, m), 1,70-1,89 (2H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,60-3,69 (3H, m), 3,79 (2H, dd, $J=8,0$, 4,8 Hz), 3,85-3,93 (2H, m), 4,12-4,18 (2H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 5,50-6,10 (2H, m), 6,48-6,53 (2H, m), 6,99 (1H, dd, $J=8,8$, 1,7 Hz), 7,08-7,13 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,12 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 9,41 (1H, s).

(5c) 3-{4-[3-(2-hidroxi)etoxi]azetidín-1-il]fenilamino}-4-nitrobenzamida



Usando 4-nitro-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il]fenilamino)benzamida (1,70 g, 3,72 mmol) producida en el Ejemplo 5 (5b) y mediante un método similar al del Ejemplo 4 (4e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojo oscuro (630 mg, rendimiento del 46 %).

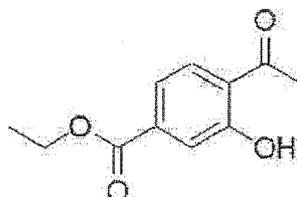
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,42-3,45 (2H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m), 4,42-4,46 (1H, m), 4,68 (1H, t, J=5,3 Hz), 6,50-6,53 (2H, m), 7,11-7,15 (3H, m), 7,40 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,52-7,57 (1H, a), 8,03-8,10 (1H, a), 8,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 9,36 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 373 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 6>

4-acetil-3-{4-[3-(2-hidroxi)etoxi]azetidín-1-il]fenilamino}benzamida

(6a) 4-acetil-3-hidroxi)benzoato de etilo

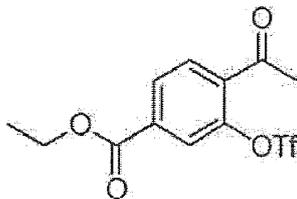


A ácido 3-hidroxi)benzoico (10,0 g, 72,4 mmol) se le añadió anhídrido acético (20 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recogió por filtración con éter isopropílico-hexano (1:10).

Al polvo obtenido se le añadió cloruro de aluminio (24,7 g, 185 mmol), y la mezcla se agitó a 180 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2,0 M, salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron etanol (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 \rightarrow 4:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (916 mg, rendimiento del 6,1 %).

^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,40 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,68 (3H, s), 4,38 (2H, c, J=7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,15 (1H, s).

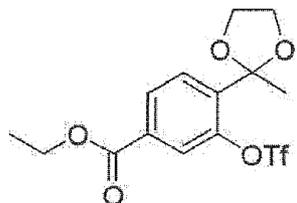
(6b) 4-acetil-3-trifluorometanosulfoxibenzoato de etilo



Se disolvió 4-acetil-3-hidroxibenzoato de etilo (900 mg, 4,32 mmol) producido en el Ejemplo 6 (6a) en cloruro de metileno (10 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron piridina (0,77 ml, 8,6 mmol) y trifluorometanosulfónico anhídrido (0,78 ml, 4,75 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 4:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (1,26 g, rendimiento del 90 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,43 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 2,67 (3H, s), 4,43 (2H, c, $J=7,3$ Hz), 7,85 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,97 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 8,13 (1H, dd, $J=8,1, 1,4$ Hz).

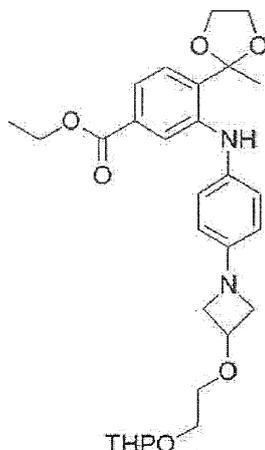
(6c) 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-trifluorometanosulfoxibenzoato de etilo



Se disolvió 4-acetil-3-trifluorometanosulfoxibenzoato de etilo (500 mg, 1,47 mmol) producido en el Ejemplo 6 (6b) en cloruro de metileno (10 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron etilenodioxibis(trimetilsilano) (0,43 ml, 1,8 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,05 ml, 0,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 20:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (490 mg, rendimiento del 87 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,74 (3H, s), 3,78-3,87 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 4,40 (2H, c, $J=7,1$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J=8,1, 1,4$ Hz).

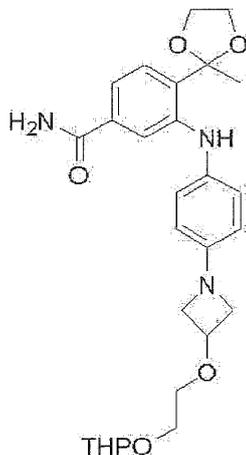
(6d) 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)benzoato de etilo



Se disolvió 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamina (357 mg, 1,22 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 (1c) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-trifluorometanosulfoxibenzoato de etilo (470 mg, 1,22 mmol) producido en el Ejemplo 6 (6c), acetato de paladio (55 mg, 0,24 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (304 mg, 0,488 mmol) y carbonato de cesio (795 mg, 2,44 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 7:3, V/V), y el disolvente de la fracción que contenía el producto objeto se evaporó a presión reducida para dar un polvo espumoso de color amarillo pálido (158 mg) que contenía el compuesto objeto.

5 (6e) 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)benzamida



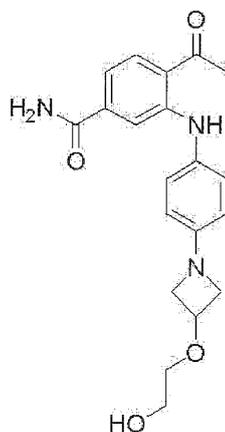
10 Se disolvió 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)benzoato de etilo (158 mg) producido en el Ejemplo 6 (6d) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadieron metanol (1 ml) e hidróxido de litio 1,0 M y agua (0,86 ml, 0,86 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a 40 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con tolueno, se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida.

15 El residuo obtenido (70 mg) se disolvió en dimetilformamida (1 ml), se añadieron hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (54 mg, 0,28 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,38 mg, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió amoniaco acuoso 14,8 M (0,05 ml, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Se añadieron hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (54 mg, 0,28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,38 mg, 0,28 mmol) y amoniaco acuoso 14,8 M (0,05 ml, 0,7 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida.

20 El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1→1:3→0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (52 mg, rendimiento del 8,6 %).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,47-1,92 (9H, m), 3,46-3,66 (4H, m), 3,69-3,78 (2H, m), 3,84-3,94 (4H, m), 4,06-4,16 (4H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 5,27-5,58 (1H, a), 5,70-6,02 (1H, a), 6,44-6,50 (2H, m), 6,98-7,06 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J=8,0, 1,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,46 (1H, d, J=8,0 Hz).

(6f) 4-acetil-3-(4-{3-(2-hidroxi)etoxi}azetidín-1-il}fenilamino)benzamida



Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenilamino)benzamida (52 mg, 0,105 mmol) producida en el Ejemplo 6 (6e) y mediante un método similar al del Ejemplo 4 (4e), el compuesto

del título se obtuvo en forma de un polvo de color naranja (25 mg, rendimiento del 64 %).

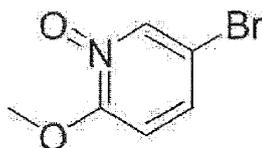
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,96-2,07 (1H, a), 2,65 (3H, s), 3,57 (2H, t, $J=4,4$ Hz), 3,72-3,82 (4H, m), 4,11-4,17 (2H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 5,45-5,75 (1H, a), 5,75-6,10 (1H, a), 6,45-6,51 (2H, m), 6,97 (1H, dd, $J=8,3, 1,4$ Hz), 7,05-7,12 (2H, m), 7,30 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 10,33 (1H, s).

5 MS (ESI) m/z : 370 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 7>

(5-acetil-2-metoxipiridin-4-il)-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenil}amina

(7a) N-óxido de 5-bromo-2-metoxipiridina

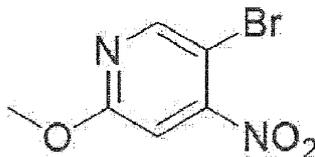


10 Se disolvió 5-bromo-2-metoxipiridina (84,5 g, 0,450 mol) en cloroformo (500 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (P = 77 %) (101 g, 0,450 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo, 1:1→cloroformo:metanol, 10:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (43,9 g, rendimiento del 48 %).

15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,07 (3H, s), 6,78 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 8,38-8,42 (1H, m).

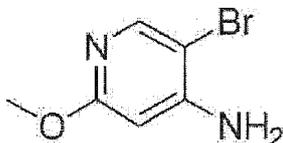
(7b) 5-bromo-2-metoxi-4-nitropiridina



20 En refrigeración con hielo, a ácido sulfúrico concentrado (80 ml) se le añadió por separado 5-bromo-2-metoxipiridina-N-óxido (43,9 g, 0,220 mol) producido en el Ejemplo 7 (7a), y se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (101 ml, 2,20 mol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente, y se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con carbonato potásico, se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (30,0 g, rendimiento del 60 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,99 (3H, s), 7,11 (1H, s), 8,45 (1H, s).

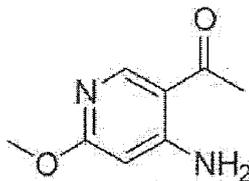
(7c) 5-bromo-2-metoxipiridin-4-ilamina



30 Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-4-nitropiridina (80,4 g) producida en el Ejemplo 7 (7b) en ácido acético (250 ml), se añadió polvo de hierro (67,4 g, 1,21 mol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, el material insoluble se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (400 ml), y la mezcla se ajustó a pH >8 con carbonato potásico. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celite mediante lo cual se separaron dos capas del filtrado. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1 → 2:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (24,0 g).

35

(7d) 5-acetil-2-metoxipiridin-4-ilamina

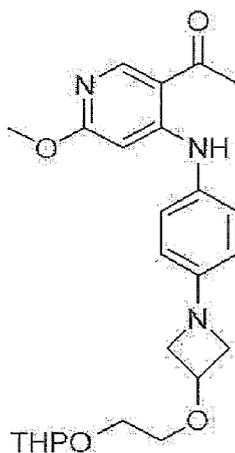


5 Se disolvió 5-bromo-2-metoxipiridin-4-ilamina (500 mg, 2,46 mmol) producida en el Ejemplo 7 (7c) en dimetilformamida (7,4 ml), se añadieron butil vinil éter (1,6 ml, 12 mmol), acetato de paladio (17 mg, 0,076 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (67 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico 2,0 M y agua (3,7 ml, 7,4 mmol). Después del burbujeo de nitrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió lentamente ácido clorhídrico 2,0 M (12 ml, 24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (286 mg, rendimiento del 70 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,55 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,84 (1H, s), 6,00-7,20 (2H, a), 8,58 (1H, s).

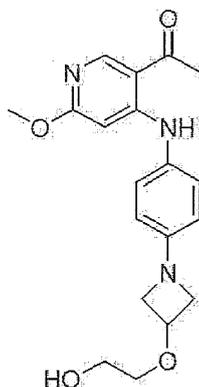
15 MS (ESI) m/z: 167 (M+H)⁺.

(7e) (5-acetil-2-metoxipiridin-4-il)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina



20 Usando 5-acetil-2-metoxipiridin-4-ilamina (150 mg, 0,903 mmol) producida en el Ejemplo 7 (7d) y 1-(4-yodofenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidina (436 mg, 1,08 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 2 (2b) y mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (52 mg, rendimiento del 13 %).

(7f) (5-acetil-2-metoxipiridin-4-il)-(4-{3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il}fenil)amina



Usando (5-acetil-2-metoxipiridin-4-il)-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenil)amina (52 mg, 0,12 mmol)

producida en el Ejemplo 7 (7e) y mediante un método similar al del Ejemplo 4 (4e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (24 mg, rendimiento del 56 %).

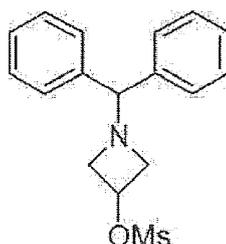
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,90-2,00 (1H, m), 2,60 (3H, s), 3,54-3,60 (2H, m), 3,72-3,82 (4H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,19 (2H, m), 4,45-4,54 (1H, m), 6,02 (1H, s), 6,44-6,50 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 8,62 (1H, s), 10,25-10,35 (1H, a).

5 MS (ESI) m/z: 358 (M+H)⁺.

<Ejemplo 8>

N-(4-{4-[3-(4-hidroxi metil piperidin-1-il) azetidín-1-il] fenil amino}-6-metoxipiridin-3-il) acetamida

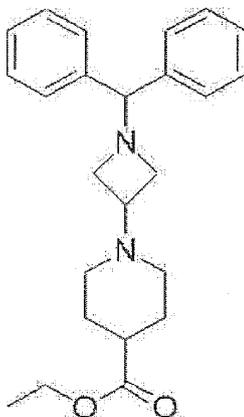
(8a) metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo



10 Se disolvió 1-benzhidrilazetidín-3-ol (30,0 g, 125 mmol) en cloruro de metileno (240 ml), se añadió trietilamina (26 ml, 0,19 mol) y, en refrigeración con hielo, se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,6 ml, 150 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (100 ml), se separaron dos capas, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (40,1 g, rendimiento del 100 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,99 (3H, s), 3,15-3,23 (2H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 4,39 (1H, s), 5,10 (1H, quintuplete, J=5,8 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,24-7,30 (4H, m), 7,36-7,41 (4H, m).

(8b) 1-(1-benzhidrilazetidín-3-il) piperidina-4-carboxilato de etilo

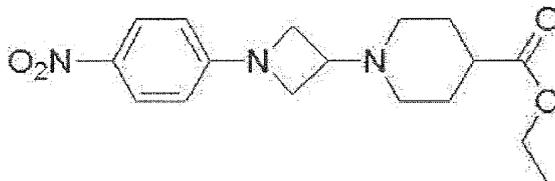


20 Se disolvió metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (5,00 g, 15,8 mmol) producido en el Ejemplo 8 (8a) se disolvió en dimetilformamida (32 ml), se añadieron trietilamina (4,4 ml, 32,0 mmol) y isonipecotato de etilo (4,9 ml, 32,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (3,97 g, rendimiento del 66 %).

25

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,67-1,90 (6H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,84-2,96 (3H, m), 3,37-3,42 (2H, m), 4,11 (2H, c, J=7,1 Hz), 4,41 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,22-7,28 (4H, m), 7,37-7,42 (4H, m).

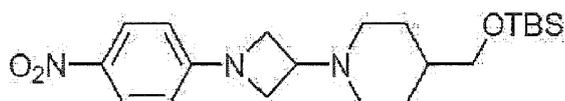
(8c) 1-[1-(4-nitrofenil)azetidín-3-il]piperidina-4-carboxilato de etilo



Se suspendió hidróxido de paladio al 10 %-carbono (0,4 g) en metanol (50 ml), se añadió 1-(1-benzhidrilazetidín-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (3,97 g, 10,5 mmol) producido en el Ejemplo 8 (8b), y la hidrogenación catalítica se realizó a temperatura ambiente, 0,3 MPa durante 4 h. El material insoluble se eliminó por filtración a través de celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El aceite obtenido (3,88 g) se disolvió en N-metilpirrolidona (20 ml), se añadieron p-fluoronitrobenzeno (1,58 g, 11,2 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 7 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter isopropílico (30 ml) y se recogió por filtración para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (2,48 g, rendimiento del 73 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,73-1,84 (2H, m), 1,93-2,06 (4H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,88 (2H, dd, J=8,5, 5,4 Hz), 4,06-4,12 (2H, m), 4,15 (2H, c, J=7,1 Hz), 6,28-6,33 (2H, m), 8,07-8,13 (2H, m).

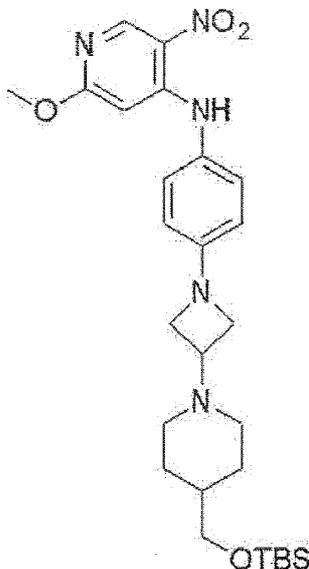
(8d) 4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-1-[1-(4-nitrofenil)azetidín-3-il]piperidina

Se disolvió 1-[1-(4-nitrofenil)azetidín-3-il]piperidina-4-carboxilato de etilo (4,0 g, 12 mmol) producido en el Ejemplo 8 (8c) en tetrahidrofurano (18 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución 2,0 M de borohidruro de litio/tetrahidrofurano (18 ml, 36 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (80 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron imidazol (1,37 g, 20,1 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,42 g, 16,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color naranja (3,61 g, rendimiento del 66 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,03 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,18-1,33 (2H, m), 1,46-1,59 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 3,26-3,38 (1H, m), 3,45 (2H, d, J=6,3 Hz), 3,84-3,92 (2H, m), 4,05-4,12 (2H, m), 6,25-6,33 (2H, m), 8,04-8,13 (2H, m).

(8e) (4-{3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)piperidin-1-il]azetidín-1-il}fenil)-(2-metoxi-5-nitropiridin-4-il) amina

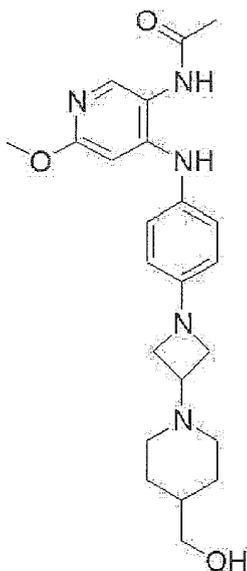


Se suspendió paladio al 10 %-carbono (720 mg) en tolueno (1 ml), se añadieron 4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-1-[1-(4-nitrofenil)azetidín-3-il]piperidina (3,61 g, 8,90 mmol) producida en el Ejemplo 8 (8d) y metanol (72 ml), y la hidrogenación catalítica se realizó a temperatura ambiente, 0,3 MPa durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración a través de celite y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Usando la 4-{3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)piperidin-1-il]azetidín-1-il}fenilamina obtenida (2,81 g, 7,48 mmol) y 4-cloro-2-metoxi-5-nitropiridina (1,41 g, 7,48 mmol) producida en el Ejemplo 4 (4c), y mediante un método similar al del Ejemplo 4 (4d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color rojizo pardo (2,86 g, rendimiento del 72 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20-1,32 (2H, m), 1,46-1,58 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 3,45 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 3,69-3,76 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,97-4,05 (2H, m), 5,99 (1H, s), 6,43-6,52 (2H, m), 7,01-7,10 (2H, m), 9,02 (1H, s), 9,26 (1H, s).

(8f) N-(4-{3-[4-(4-hidroximetil)piperidin-1-il]azetidín-1-il}fenilamino)-6-metoxipiridin-3-il) acetamida



Se suspendió paladio al 10 %-carbono (570 mg) en tolueno (1 ml), se añadió (4-{3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)piperidin-1-il]azetidín-1-il}fenil)-(2-metoxi-5-nitropiridin-4-il) amina (2,86 g, 5,42 mmol) producida en el Ejemplo 8 (8e) disuelta en metanol (60 ml), y la hidrogenación catalítica se realizó a temperatura ambiente, 0,3 MPa durante 30 min. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo (2,70 g, rendimiento del 100 %).

La N⁴-(4-{3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)piperidin-1-il]azetidín-1-il}fenil)-6-metoxipiridina-3,4-diamina obtenida (750 mg, 1,51 mmol) se disolvió en piridina (8 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió anhídrido acético (0,14 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1 → 0:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida.

La N-[4-(4-{3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)piperidin-1-il]azetidín-1-il}fenilamino)-6-metoxipiridin-3-il]acetamida obtenida (608 mg, 1,13 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1,69 ml, 1,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 50:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El polvo obtenido se lavó con éter isopropílico-hexano (1:1), y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojo pálido (104 mg, rendimiento del 21 %).

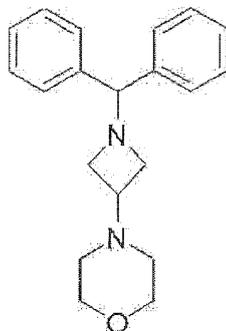
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,24-1,37 (2H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 1,96 (1H, s), 2,24 (2H, s), 2,87-2,96 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 3,51 (2H, d, J=6,3 Hz), 3,64-3,74 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,84 (1H, s), 3,94-4,03 (2H, m), 6,07 (0,35H, s), 6,08 (0,35H, s), 6,12 (0,65H, s), 6,26 (0,65H, s), 6,40-6,47 (2H, m), 6,50 (0,35H, s), 6,96 (0,65H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,77 (0,65H, s), 7,79 (0,35H, s).

MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

<Ejemplo 9>

N-{6-metoxi-4-[4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)fenilamino]piridin-3-il}acetamida

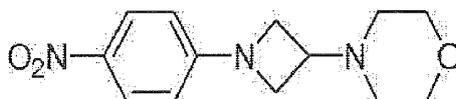
(9a) 4-(1-benzhidrilazetidín-3-il)morfolina



Usando 1-benzhidrilazetidín-3-ol (5,00 g, 20,9 mmol) y morfolina (3,65 ml, 41,8 mmol) y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8a) y (8b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,51 g, rendimiento del 85 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,26-2,33 (4H, m), 2,87-3,02 (3H, m), 3,36-3,43 (2H, m), 3,68-3,73 (4H, m), 4,41 (1H, s), 7,16-7,43 (10H, m).

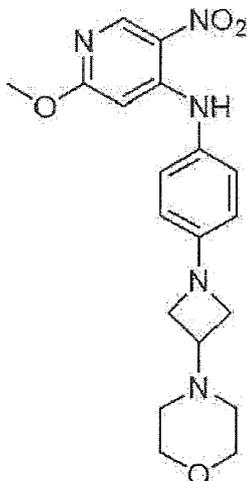
(9b) 4-[1-(4-nitrofenil)azetidín-3-il]morfolina



Usando 4-(1-benzhidrilazetidín-3-il)morfolina (5,50 g, 17,8 mmol) producida en el Ejemplo 9 (9a), y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (3,10 g, rendimiento del 66 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,41-2,52 (4H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,72-3,81 (4H, m), 3,86-3,92 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 6,29-6,33 (2H, m), 8,08-8,12 (2H, m).

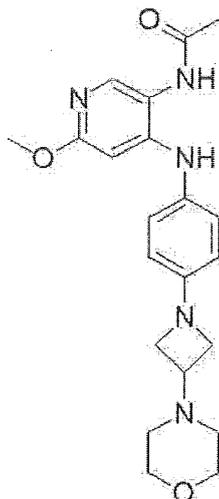
(9c) (2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-{4-[3-(morfolin-4-il) azetidín-1-il] fenil} amina



Usando 4-[1-(4-nitrofenil)azetidín-3-il]morfolina (1,66 g, 6,30 mmol) producida en el Ejemplo 9 (9b), y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (337 mg).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,40-2,52 (4H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,70-3,80 (6H, m), 3,90 (3H, s), 3,97-4,05 (2H, m), 6,00 (1H, s), 6,44-6,53 (2H, m), 7,03-7,11 (2H, m), 9,02 (1H, s), 9,26 (1H, s).

(9d) N-(6-metoxi-4-{4-[3-(morfolin-4-il) azetidín-1-il] fenilamino} piridin-3-il) acetamida



10 Usando (2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-{4-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]fenil}amina (0,34 g, 0,87 mmol) producida en el Ejemplo 9 (9c), y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (241 mg, rendimiento del 70 %).

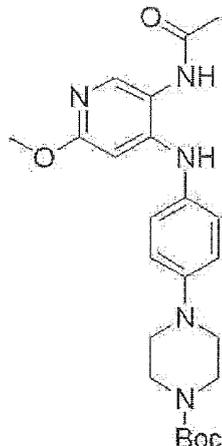
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,96 (1H, s), 2,24 (2H, s), 2,40-2,51 (4H, m), 3,29-3,39 (1H, m), 3,67-3,78 (6H, m), 3,82 (1,8H, s), 3,85 (1,2H, s), 3,94-4,03 (2H, m), 6,07 (0,4H, s), 6,12 (0,6H, s), 6,29-6,35 (0,6H, m), 6,40-6,50 (2,4H, m), 6,96-7,06 (3H, m), 7,78 (0,6H, s), 7,79 (0,4H, s).

15 MS (ESI) m/z: 398 (M+H)⁺.

<Ejemplo 10>

N-(4-{4-[4-(2-hidroxiacetil) piperazin-1-il] fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il) acetamida

(10a) 4-[4-(5-acetilamino-2-metoxipiridin-4-ilamino)fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

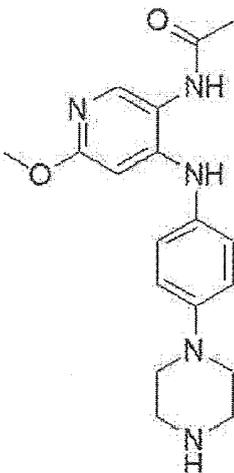


5

Usando 4-(4-aminofenil)-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,99 g, 7,19 mmol) y N-(4-yodo-6-metoxipiridin-3-il)acetamida (2,00 g, 6,85 mmol) producida en el Ejemplo 1 (1d), y mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo pálido (3,05 g, rendimiento del 92 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,49 (9H, s), 1,96 (1H, s), 2,25 (2H, s), 3,05-3,20 (4H, m), 3,52-3,68 (4H, m), 3,83 (2H, s), 3,86 (1H, s), 6,15-6,20 (0,5H, m), 6,26 (0,5H, s), 6,44 (0,7H, s), 6,50-6,53 (0,3H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,01-7,14 (3H, m), 7,77-7,82 (1H, m).

(10b) N-[6-metoxi-4-[4-(piperazin-1-il) fenilamino] piridin-3-il]acetamida



10

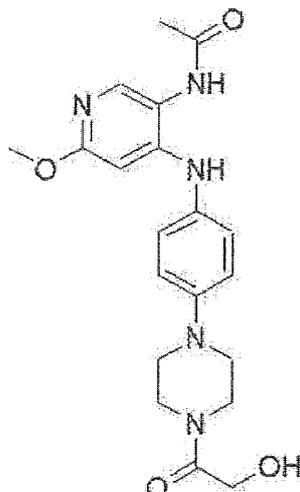
15

Se disolvió 4-[4-(5-acetilamino-2-metoxipiridin-4-ilamino)fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,43 g, 3,24 mmol) producido en el Ejemplo 10 (10a) en ácido fórmico (5 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/isopropanol (1,1 ml, 9,7 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min, y a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo cinco veces con cloroformo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se recogió por filtración con éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (330 mg, rendimiento del 30 %).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2,04 (3H, s), 2,80-2,88 (4H, m), 2,97-3,08 (4H, m), 3,71 (3H, s), 5,99 (1H, s), 6,92-6,94 (2H, m), 7,02-7,04 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,64 (1H, s), 9,08 (1H, s).

20

(10c) N-(4-{4-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]fenilamino}piridin-3-il)acetamida



Se disolvió N-(6-metoxi-4-[4-(piperazin-1-il)fenilamino]piridin-3-il)acetamida (100 mg, 0,293 mmol) producida en el Ejemplo 10 (10b) en cloruro de metileno (2 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron trietilamina (0,053 ml, 0,38 mmol) y una solución 1,0 M de cloruro de acetoxiacetilo/cloruro de metileno (0,29 ml, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo pálido.

El aceite obtenido se disolvió en metanol (2 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 5,0 M (0,29 ml, 1,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió acetato de etilo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El polvo precipitado se recogió por filtración con acetato de etilo para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (75 mg, rendimiento del 64 %).

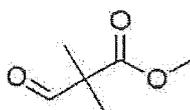
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,04 (3H, s), 3,05-3,15 (4H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 3,71 (3H, s), 6,02 (1H, s), 6,97-6,99 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,71 (1H, s), 9,10-9,30 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 400 (M+H)⁺.

<Ejemplo 11>

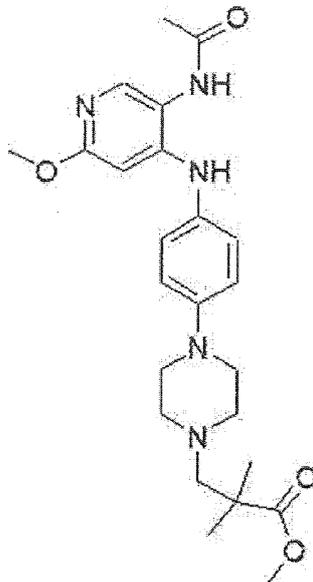
Ácido 3-{4-[4-(5-acetilamino-2-metoxipiridin-4-ilamino)fenil]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropiónico

(11a) 2,2-dimetil-3-oxopropionato de metilo



Se disolvió 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato de metilo (10,0 g, 75,7 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron dimetilsulfóxido (16,1 ml, 227 mmol), trietilamina (15,8 ml, 114 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (18,1 g, 114 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 5 % acuoso y agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A presión reducida (400 mmHg), el disolvente se evaporó para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (10,1 g, P = 64 %, rendimiento del 66 %).

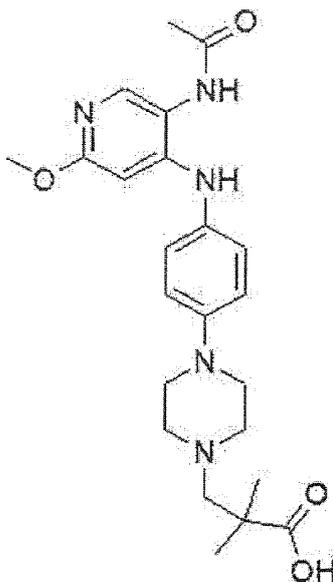
(11b) 3-{4-[4-(5-acetilamino-2-metoxipiridin-4-ilamino)fenil]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropionato de metilo



Se disolvió N-[6-Metoxi-4-(4-piperazin-1-ilfenilamino)piridin-3-il]acetamida (230 mg, 0,674 mmol) producida en el Ejemplo 10 (10b) en acetonitrilo-metanol (1:1) (10 ml), se añadió 2,2-dimetil-3-oxopropionato de metilo (1,37 g, 6,74 mmol) producido en el Ejemplo 11 (11a) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (714 mg, 3,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10 %→100 %, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo pálido (93 mg, rendimiento del 30 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,21 (6H, s), 1,96 (1H, s), 2,25 (2H, s), 2,59 (2H, s), 2,63-2,74 (4H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,86 (1H, s), 6,10 (0,3H, s), 6,17 (0,3H, s), 6,46 (0,4H, s), 6,88-6,90 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,81 (1H, s).

(11c) ácido 3-{4-[4-(5-acetilamino-2-metoxipiridin-4-ilamino)fenil]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropiónico



Se disolvió 3-{4-[4-(5-acetilamino-2-metoxipiridin-4-ilamino)fenil]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropionato de metilo (93 mg, 0,20 mmol) producido en el Ejemplo 11 (11b) en metanol (2 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 5,0 M (0,20 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice de fase inversa (agua:metanol, 6:4 → 5:5, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida, y el polvo precipitado se lavó con éter de isopropílico, acetato de etilo y cloroformo para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (35 mg, rendimiento del 39 %).

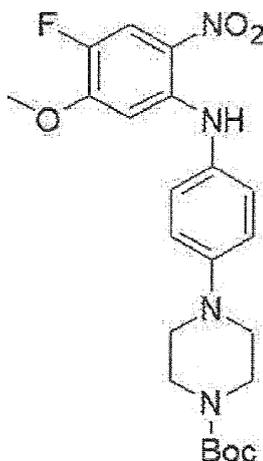
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,11 (6H, s), 2,03 (3H, s), 2,53-2,58 (2H, a), 2,63-2,74 (4H, m), 3,05-3,15 (4H, m), 3,70 (3H, s), 5,99 (1H, s), 6,92-6,95 (2H, m), 7,02-7,04 (2H, m), 9,14 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺.

<Ejemplo 12>

1-[4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino) fenil] piperazin-1-il]-2-hidroxietanona

(12a) 4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino) fenil] piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



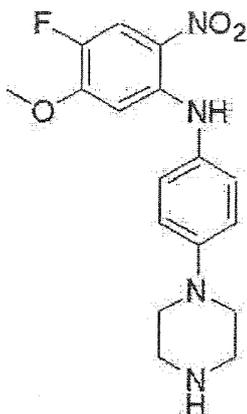
10

Usando 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,83 g, 10,2 mmol) y 1,4-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno (1,93 g, 10,2 mmol) producido en el Ejemplo 2 (2a), y mediante un método similar al del Ejemplo 2 (2b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojo (3,71 g, rendimiento del 82 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,49 (9H, s), 3,12-3,30 (4H, m), 3,57-3,70 (4H, m), 3,74 (3H, s), 6,44 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,93 (1H, d, J=11,7 Hz), 9,66 (1H, s).

15

(12b) (4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-(4-piperazin-1-ilfenil)amina

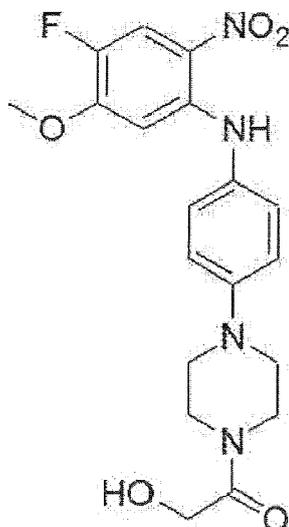


Usando 4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,34 mmol) producido en el Ejemplo 12 (12a), y mediante un método similar al del Ejemplo 10 (10b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojo (300 mg, rendimiento del 65 %).

20

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,82-2,88 (4H, m), 3,06-3,14 (4H, m), 3,74 (3H, s), 6,53 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,97-7,00 (2H, m), 7,23-7,25 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=12,0 Hz), 9,66 (1H, s).

(12c) 1-[4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona



5 Usando (4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-(4-piperazin-1-ilfenil)amina (70 mg, 0,20 mmol) producida en el Ejemplo 12 (12b), y mediante un método similar al del Ejemplo 10 (10c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojo (80 mg, rendimiento del 99 %).

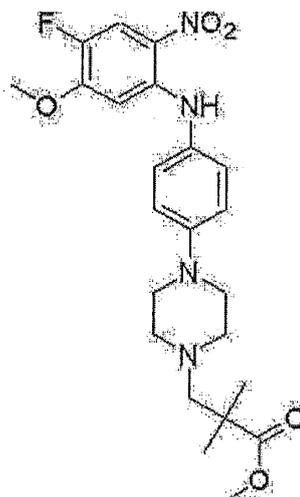
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,12-3,24 (4H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,10-4,14 (2H, m), 4,58-4,68 (1H, a), 6,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,02-7,04 (2H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 405 (M+H) $^+$.

10 <Ejemplo 13> (no según la invención)

Ácido 3-[4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]piperazin-1-il]-2,2-dimetilpropiónico

(13a) 3-[4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]piperazin-1-il]-2,2-dimetilpropionato de metilo

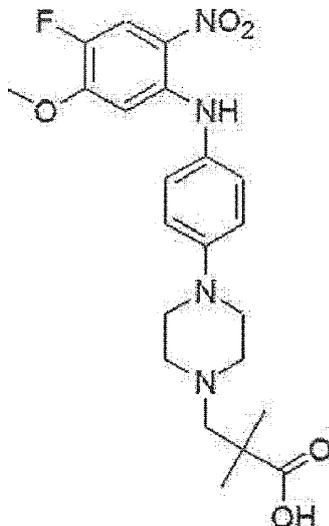


15 Usando (4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-(4-piperazin-1-ilfenil)amina (156 mg, 0,450 mmol) producida en el Ejemplo 12 (12b) y 2,2-dimetil-3-oxopropionato de metilo (174 mg, 0,90 mmol) producido en el Ejemplo 11 (11a), y mediante un método similar al del Ejemplo 11 (11b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojo (130 mg, rendimiento del 63 %).

^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,20 (6H, s), 2,57 (2H, s), 2,65-2,74 (4H, m), 3,13-3,20 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,41 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 11,7 Hz), 9,65 (1H, s).

20

(13b) ácido 3-{4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropiónico



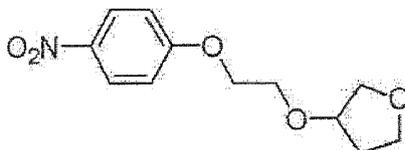
5 Usando 3-{4-[4-(4-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenilamino)fenil]piperazin-1-il}-2,2-dimetilpropiionato de metilo (130 mg, 0,282 mmol) producido en el Ejemplo 13 (13a), y mediante un método similar al del Ejemplo 11 (11c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojo pálido (110 mg, rendimiento del 88 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,10 (6H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 2,59-2,64 (4H, m), 3,07-3,18 (4H, m), 3,73 (3H, s), 6,52 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=12,0 Hz), 9,66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 447 (M+H)⁺.

<Ejemplo 14>

10 N-(6-metoxi-4-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi) fenilamino] piridin-3-il}) acetamida

(14a) 3-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidrofurano

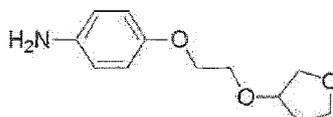


15 Se disolvió 2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)etanol (1,4 g, 11 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 3 (3b) en cloruro de metileno (30 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron trietilamina (2,21 ml, 15,9 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1,07 ml, 13,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h se agitó. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida.

20 El aceite obtenido se disolvió en dimetilformamida (45 ml), se añadieron 4-nitrofenol (1,77 g, 12,7 mmol) y carbonato potásico (2,93 g, 21,2 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1 → 1:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (2,33 g, rendimiento del 87 %).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,99-2,07 (2H, m), 3,76-3,96 (6H, m), 4,18-4,26 (3H, m), 6,93-7,04 (2H, m), 8,15-8,25 (2H, m).

(14b) 4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi]fenilamina

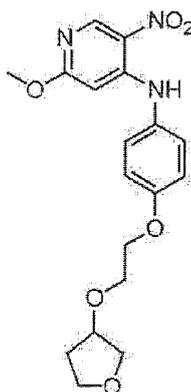


Se suspendió paladio al 10 %-carbono (470 mg) en tolueno (1 ml), se añadieron 3-[2-(4-

nitrofenoxi)etoxi]tetrahidrofurano (2,33 g, 9,20 mmol) producido en el Ejemplo 14 (14a) y metanol (50 ml), y la hidrogenación catalítica se realizó a temperatura ambiente, 0,3 MPa durante 2 h. El material insoluble se eliminó por filtración a través de celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color pardo (2,02 g, 98 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,95-2,07 (2H, m), 3,38-3,49 (2H, a), 3,69-3,95 (6H, m), 4,03 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,19-4,25 (1H, m), 6,60-6,66 (2H, m), 6,70-6,79 (2H, m).

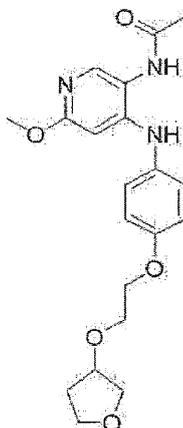
(14c) (2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi) etoxi] fenil}amina



10 Usando 4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi]fenilamina (2,02 g, 9,05 mmol) producida en el Ejemplo 14 (14b) y 4-cloro-2-metoxi-5-nitropiridina (1,71 g, 9,05 mmol) producida en el Ejemplo 4 (4c), y mediante un método similar al del Ejemplo 4 (4d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (3,04 g, rendimiento del 90 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,01-2,09 (2H, m), 3,76-3,98 (6H, m), 3,91 (3H, s), 4,08-4,17 (2H, m), 4,20-4,29 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,92-7,02 (2H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 9,04 (1H, s), 9,31 (1H, s).

(14d) N-(6-metoxi-4-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi) fenilamino] piridin-3-il) acetamida



15 Usando (2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi]fenil}amina (3,04 g, 8,10 mmol) producida en el Ejemplo 14 (14c), y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color púrpura pálido (603 mg).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,96 (1H, s), 1,97-2,09 (2H, m), 2,25 (2H, s), 3,74-3,96 (6H, m), 3,82 (3H, s), 4,08-4,14 (2H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 6,15 (0,3H, s), 6,20 (1H, s), 6,56 (0,3H, s), 6,67 (0,7H, s), 6,85-6,96 (2H, m), 7,05-7,14 (2H, m), 7,35 (0,7H, s), 7,82 (1H, s).

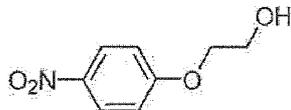
MS (ESI) m/z: 388 (M+H)⁺.

<Ejemplo 15>

N-(6-metoxi-4-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenilamino}piridin-3-il)acetamida

25

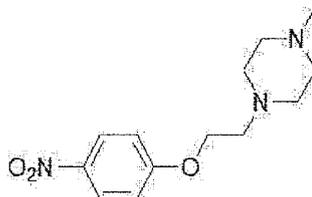
(15a) 2-(4-nitrofenoxi)etanol



5 Se disolvió 4-nitrofenol (5,00 g, 35,9 mmol) en dimetilformamida (50 ml), se añadieron 2-bromoetanol (5,39 g, 43,1 mmol) y carbonato potásico (6,45 g, 46,7 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. El material insoluble se eliminó por filtración, se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo, 6:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (4,41 g, rendimiento del 67 %).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,24-1,28 (1H, m), 4,01-4,05 (2H, m), 4,18-4,20 (2H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 8,20-8,22 (2H, m).

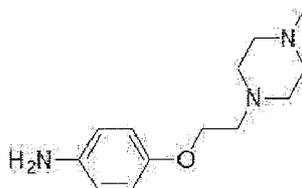
(15b) 1-metil-4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]piperazina



15 Usando 2-(4-nitrofenoxi)etanol (1,00 g, 5,46 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15a) y N-metilpiperazina (1,21 ml, 10,9 mmol) y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8a) y (8b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (763 mg, rendimiento del 53 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,30 (3H, s), 2,47-2,62 (8H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 4,18-4,20 (2H, m), 6,95-6,97 (2H, m), 8,90-8,92 (2H, m).

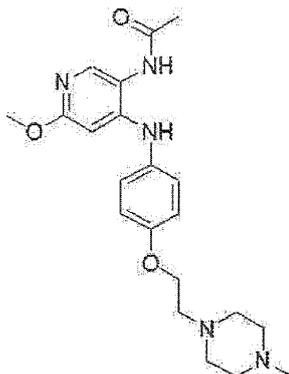
(15c) 4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenilamina



20 Usando 1-metil-4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]piperazina (761 mg, 2,87 mmol) producida en el Ejemplo 15 (15b), y mediante un método similar al del Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (684 mg, rendimiento del 100 %).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,29 (3H, s), 2,45-2,58 (8H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 3,90-3,93 (2H, m), 6,47-6,49 (2H, m), 6,62-6,64 (2H, m).

(15d) N-(6-metoxi-4-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenilamino}piridin-3-il) acetamida



Usando 4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenilamina (222 mg, 0,942 mmol) producida en el Ejemplo 15 (15c) y N-(4-yodo-6-metoxipiridin-3-il)acetamida (250 mg, 0,856 mmol) producida en el Ejemplo 1 (1d), y mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (200 mg, rendimiento del 58 %).

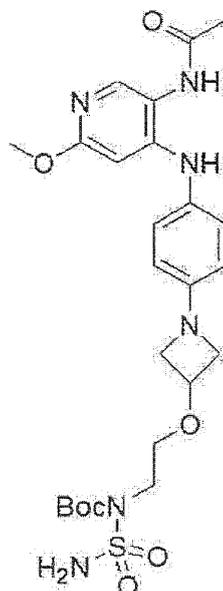
5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,04 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,26-2,39 (4H, m), 2,47-2,54 (4H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,04-4,07 (2H, m), 6,00 (1H, s), 6,94-6,97 (2H, m), 6,94-6,97 (2H, m), 7,08-7,10 (1H, s), 7,71 (1H, s), 9,10 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 400 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 16>

10 N-(4-{4-[3-(2-sulfamoilaminoetoxi) azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida

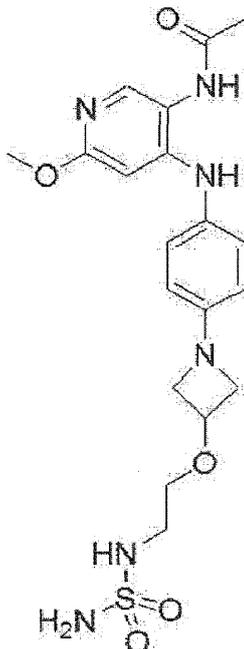
(16a) N-(4-{4-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilsulfamoilaminoetoxi) azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida



15 N-(4-{4-[3-(2-Hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida (850 mg, 2,28 mmol) producida en el Ejemplo 1 (1f), N-*terc*-butoxicarbonilsulfamoil amina (0,67 g, 3,4 mmol) y trifetilfosfina (0,72 g, 2,7 mmol) se suspendieron en acetato de etilo:tetrahidrofurano (3:1, 15 ml), se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,74 ml, 3,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:0 \rightarrow 100:4, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo espumoso de color amarillo pálido (1,05 g, rendimiento del 84 %).

20 ^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,55 (9H, s), 1,96 (1H, s), 2,24 (2H, s), 3,61 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,66-3,74 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (1H, s), 3,98 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,00-4,08 (2H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 5,44-5,55 (2H, a), 6,10 (0,35H, s), 6,12 (0,35H, s), 6,15 (0,65H, s), 6,34 (0,65H, s), 6,41-6,50 (2H, m), 6,54 (0,65H, s), 6,98-7,07 (2,35H, m), 7,78 (0,65H, s), 7,79 (0,35H, s).

(16b) N-(4-{4-[3-(2-sulfamoilaminoetoxi) azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida



En refrigeración con hielo, a ácido trifluoroacético (10 ml) se le añadió una suspensión de N-(4-{4-[3-(2-*tert*-butoxicarbonilsulfamoilaminoetoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida (1,05 g, 1,91 mmol) producida en el Ejemplo 16 (16a) en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 98:2 → 84:16, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se recrystalizó en etanol (70 ml) para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (215 mg, rendimiento del 25 %).

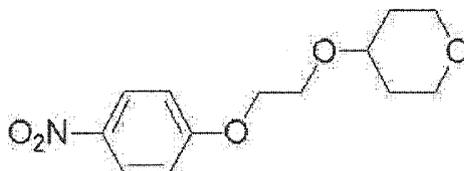
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,03 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 6,1 Hz), 3,49 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,57-3,64 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,01-4,10 (2H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 5,89 (1H, s), 6,43-6,50 (2H, m), 6,51-6,60 (3H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,67 (1H, s), 9,05 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

<Ejemplo 17>

4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida

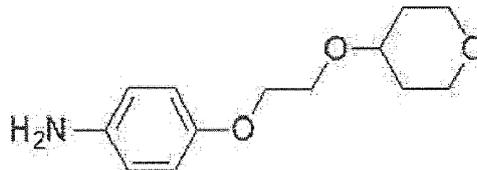
(17a) 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidropiran



Usando 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etanol (4,83 g, 33,0 mol) producido en el Ejemplo de Referencia 4 (4b), y mediante un método similar al del Ejemplo 14 (14a), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,20 g, rendimiento del 70 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,57-1,69 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,54-3,65 (1H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 6,95-7,02 (2H, m), 8,16-8,24 (2H, m).

(17b) 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamina

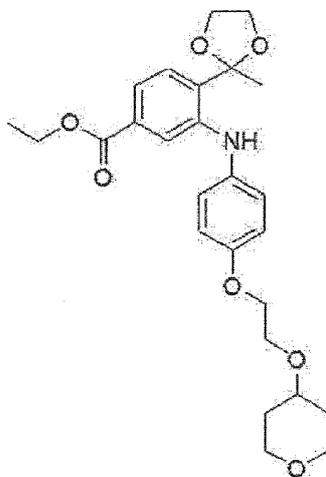


Usando 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidropirano (6,20 g, 23,2 mmol) producido en el Ejemplo 17 (17a), y mediante un método similar al del Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (5,20 g, rendimiento del 95 %).

5

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,55-1,72 (2H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 3,37-3,50 (4H, m), 3,53-3,64 (1H, m), 3,75-3,83 (2H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 6,60-6,67 (2H, m), 6,72-6,80 (2H, m).

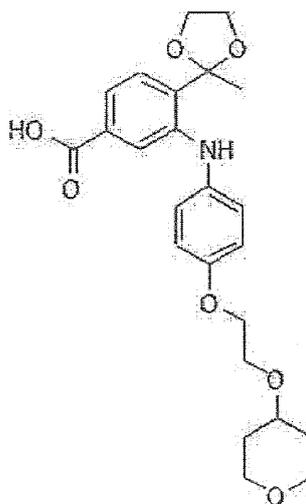
(17c) 4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoato de etilo



10

Usando 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamina (1,24 g, 5,20 mmol) producida en el Ejemplo 17 (17b) y 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-trifluorometanosulfoniloxibenzoato de etilo (2,0 g, 5,2 mmol) producido en el Ejemplo 6 (6c), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), se obtuvo el compuesto del título (630 mg, rendimiento del 26 %).

(17d) ácido 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoico



15

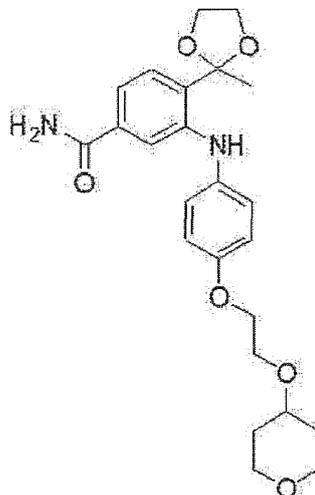
Se disolvió 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoato de etilo (630 mg, 1,34 mmol) producido en el Ejemplo 17 (17c) en metanol (6 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 5,0 M (0,83 ml, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (6 ml), el metanol se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con tolueno. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 6,0 M en refrigeración con hielo, se extrajo tres veces con cloroformo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (366 mg,

20

rendimiento del 62 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,55-1,70 (2H, m), 1,73 (3H, s), 1,88-1,98 (2H, m), 3,42-3,68 (3H, m), 3,82-4,01 (6H, m), 4,07-4,20 (4H, m), 6,88-6,90 (2H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,45-7,51 (2H, m), 7,76 (1H, s).

(17e) 4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)]fenilamino}benzamida



5

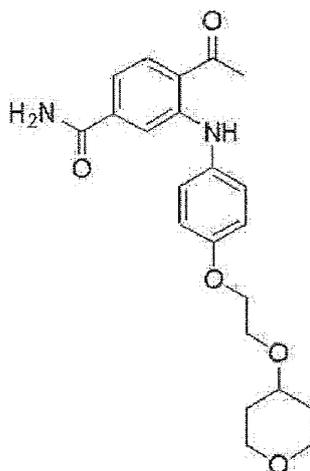
Se disolvió ácido 4-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoico (160 mg, 0,361 mmol) producido en el Ejemplo 17 (17d) en dimetilformamida (3 ml), se añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (208 mg, 1,08 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (146 mg, 1,08 mmol) y amoniaco acuoso al 28 % (0,15 ml, 2,2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 9:1 \rightarrow 0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (143 mg, rendimiento del 89 %).

10

15

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,55-1,70 (2H, m), 1,73 (3H, s), 1,90-1,98 (2H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,82-3,88 (4H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,09-4,20 (4H, m), 5,40-5,60 (1H, a), 5,80-6,05 (1H, a), 6,89-6,91 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,31 (1H, s), 7,48-7,50 (2H, m).

(17f) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida



20

Se disolvió 4-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)]fenilamino}benzamida (143 mg, 0,316 mmol) producida en el Ejemplo 17 (17e) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 2,0 M (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo obtenido se recogió por filtración con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (95 mg, rendimiento del 75 %).

25

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,60-1,70 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,66 (3H, s), 3,42-3,52 (2H, m), 3,57-3,66 (1H,

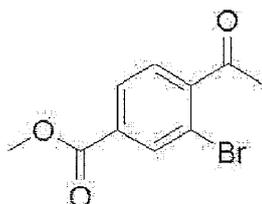
m), 3,82-3,88 (2H, m), 3,92-4,02 (2H, m), 4,10-4,16 (2H, m), 5,40-5,60 (1H, a), 5,80-6,00 (1H, a), 6,93-6,95 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,36 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,3 Hz), 10,39 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 399 (M+H)⁺.

<Ejemplo 18>

5 4-(1,1-difluoroetil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzamida

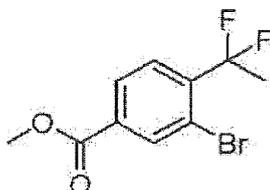
(18a) 4-acetil-3-bromobenzoato de metilo



10 Se disolvió ácido 4-acetil-3-bromobenzoico (4,17 g, 17,2 mmol) en dimetilformamida (40 ml), se añadieron yoduro de metilo (3,20 ml, 51,5 mmol), carbonato potásico (3,57 g, 25,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 7:3, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,32 g, rendimiento del 98 %).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,64 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 8,27 (1H, d, J=1,4 Hz).

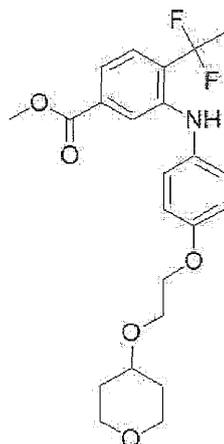
(18b) 3-bromo-4-(1,1-difluoroetil)benzoato de metilo



20 Se disolvió trifluoruro de bis(2-Metoxietil)aminoazufre (2,32 g, 10,5 mmol) en cloroformo (10 ml), se añadió 4-acetil-3-bromobenzoato de metilo (900 mg, 3,50 mmol) producido en el Ejemplo 18 (18a), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 66 h. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 20:1 → 5:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite ligeramente amarillo (660 mg, rendimiento del 68 %).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,06 (3H, t, J = 18,3 Hz), 4,43 (3H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,3, 0,5 Hz), 8,30 (1H, d, J=0,5 Hz).

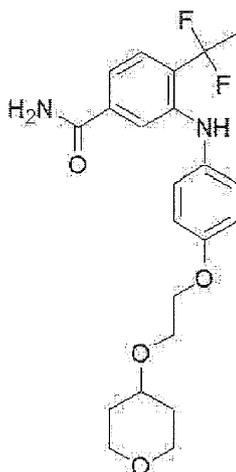
(18c) 4-(1,1-difluoroetil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoato de metilo



Usando 3-bromo-4-(1,1-difluoroetil)benzoato de metilo (660 mg, 2,36 mmol) producido en el Ejemplo 18 (18b) y 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamina (616 mg, 2,60 mmol) producida en el Ejemplo 17 (17b), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite ligeramente amarillo (600 mg, rendimiento del 58 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,59-1,71 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,03 (3H, t, J = 18,6 Hz), 3,42-3,50 (2H, m), 3,57-3,68 (1H, m), 3,80-3,89 (5H, m), 3,92-4,01 (2H, m), 4,10-4,16 (2H, m), 6,10-6,18 (1H, m), 6,90-6,97 (2H, m), 7,04-7,09 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,67-7,71 (1H, m).

(18d) 4-(1,1-difluoroetil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzamida



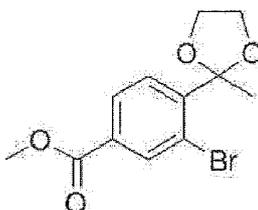
10 Usando 4-(1,1-difluoroetil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoato de metilo (600 mg, 1,38 mmol) producido en el Ejemplo 18 (18c), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo espumoso de color amarillo (266 mg, rendimiento del 48 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,59-1,70 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,04 (3H, t, J = 18,6 Hz), 3,41-3,52 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 4,10-4,16 (2H, m), 5,40-6,05 (1H, m), 6,14-6,22 (1H, m), 6,89-6,96 (2H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,43-7,48 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

<Ejemplo 19>

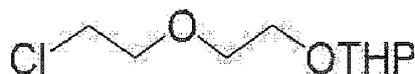
4-acetil-3-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenilamino}benzamida (19a) 3-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo



20 Usando 4-acetil-3-bromobenzoato de metilo (4,32 g, 16,8 mmol) producido en el Ejemplo 18 (18a), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (4,29 g, rendimiento del 85 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,80 (3H, s), 3,70-3,81 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,04-4,11 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,4 Hz).

(19b) 2-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]tetrahidropiran

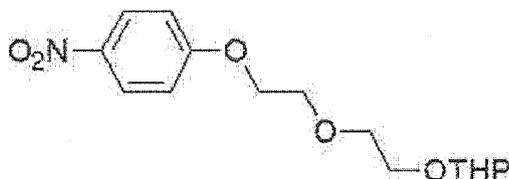


30 Se disolvió 2-(2-cloroetoxi)etanol (10,0 g, 80,3 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron p-toluenosulfonato de piridinio (2,0 g, 8,0 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (6,8 g, 81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, al

residuo obtenido se añadió éter dietílico, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (16,4 g, rendimiento del 98 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,68 (4H, m), 1,69-1,91 (2H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 3,58-3,67 (3H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 3,75-3,82 (2H, m, THP C6-H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$), 3,83-3,93 (2H, m), 4,61-4,68 (1H, m).

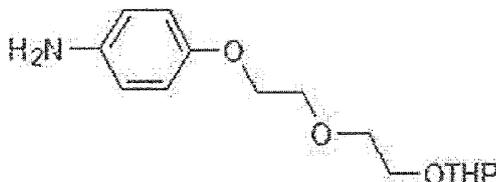
(19c) 2-{2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etoxi}tetrahidropirano



10 Se disolvieron 2-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]tetrahidropirano (2,0 g, 14 mmol) sintetizado en el Ejemplo 19 (19b) y 4-nitrofenol (3,3 g, 16 mmol) en dimetilformamida (40 ml), se añadió carbonato potásico (2,99 g, 21,6 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 8:1 \rightarrow 2:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,54 g, rendimiento del 79 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,46-1,65 (4H, m), 1,68-1,90 (2H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 3,83-3,96 (4H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 6,94-7,03 (2H, m), 8,15-8,24 (2H, m).

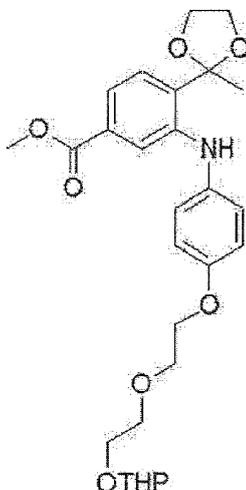
(19d) 4-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]etoxi}fenilamina



20 Usando 2-{2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etoxi}tetrahidropirano producido en el Ejemplo 19 (19c), y mediante el método usado en el Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (3,21 g, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,45-1,65 (4H, m), 1,67-1,91 (2H, m), 3,36-3,46 (2H, a), 3,47-3,56 (1H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 3,70-3,78 (2H, m), 3,80-3,93 (4H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 6,58-6,66 (2H, m), 6,72-6,80 (2H, m).

(19e) 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]etoxi}fenilamino)benzoato de metilo

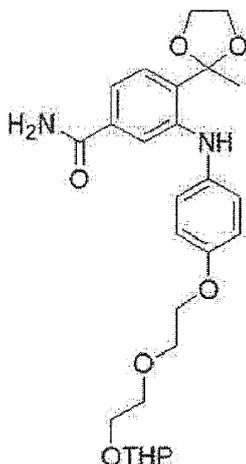


25 Usando 4-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]etoxi}fenilamina (930 mg, 3,32 mmol) producida en el Ejemplo 19 (19d) y 3-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo (1,00 g, 3,32 mmol) producido en el Ejemplo 19 (19a), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color

pardo (1,45 g, rendimiento del 87 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,63 (4H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 1,72 (3H, s), 1,79-1,90 (1H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 3,74-3,80 (2H, m), 3,82-3,95 (6H, m), 3,83 (3H, s), 4,07-4,17 (4H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,41 (1H, dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,4$ Hz).

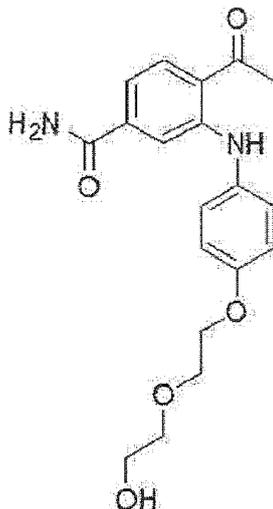
5 (19f) 4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-3-(4-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]etoxi}fenilamino)benzamida



Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]etoxi}fenilamino)benzoato de metilo (1,45 g, 2,89 mmol) producido en el Ejemplo 19 (19e), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (1,41 g, rendimiento del 100 %).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,68 (4H, m), 1,69-1,89 (2H, m), 1,72 (3H, s), 3,47-3,56 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 3,74-3,80 (2H, m), 3,84-3,95 (6H, m), 4,08-4,17 (4H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 5,42-5,66 (1H, a), 5,84-6,06 (1H, a), 6,86-6,93 (2H, m), 7,01-7,09 (2H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

(19 g) 4-acetil-3-(4-{2-(2-hidroxietoxi) etoxi}fenilamino)benzamida



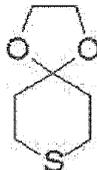
15 Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-(4-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]etoxi}fenilamino)benzamida (1,41 g, 2,90 mmol) producida en el Ejemplo 19 (19f), y mediante un método similar al del Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (680 mg, rendimiento del 66 %).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,06-2,30 (1H, a), 2,66 (3H, s), 3,64-3,71 (2H, m), 3,72-3,78 (2H, m), 3,85-3,94 (2H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 5,60-5,80 (1H, a), 6,04-6,28 (1H, a), 6,92-7,00 (2H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz), 7,12-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,37 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 357 (M-H) $^-$.

<Ejemplo 20>4-acetil-3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida

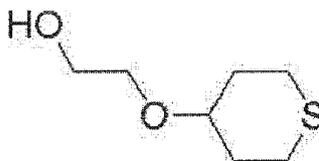
(20a) 1,4-dioxa-8-tiaespiro[4,5]decano



5 Se disolvió tetrahidrotiopiran-4-ona (5,20 g, 44,8 mmol) en tolueno (100 ml), se añadieron etilenglicol (2,63 ml, 47,0 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (260 mg, 1,34 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h mientras se evaporaba el agua mediante un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color pardo (6,91 g, rendimiento del 96 %).

 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,87-1,95 (4H, m), 2,71-2,78 (4H, m), 3,94 (4H, s).

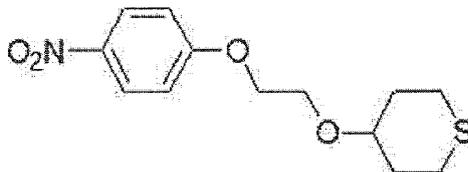
(20b) 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etanol



15 Se disolvió 1,4-dioxa-8-tiaespiro[4,5]decano (3,90 g, 24,3 mmol) producido en el Ejemplo 20 (20a) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadieron una solución 0,9 M de complejo de borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano (32,4 ml, 29 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,22 ml, 1,2 mmol) a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 98:2 \rightarrow 92:8, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (3,54 g, rendimiento del 90 %).

 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,76-1,88 (2H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2,75-2,86 (2H, m), 3,32-3,42 (1H, m), 3,53-3,60 (2H, m), 3,68-3,77 (2H, m).

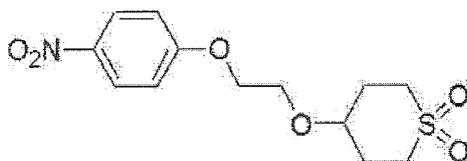
(20c) 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidrotiopiran



25 Se disolvió 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etanol (2,20 g, 13,6 mmol) producido en el Ejemplo 20 (20b) en cloruro de metileno (20 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron 4-nitrofenol (1,89 g, 13,6 mmol), trifenilfosfina (4,99 g, 19,0 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (3,94 ml, 20,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 \rightarrow 7:3, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (2,10 g, rendimiento del 54 %).

 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,77-1,92 (2H, m), 2,09-2,20 (2H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,76-2,89 (2H, m), 3,38-3,48 (1H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 4,18-4,25 (2H, m), 6,94-7,02 (2H, m), 8,16-8,24 (2H, m).

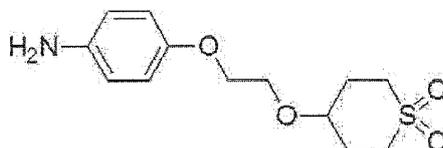
(20d) 1,1-dióxido de 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidrotiopiran



Se disolvió 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidrotiopirano (2,10 g, 7,41 mmol) producido en el Ejemplo 20 (20c) en cloruro de metileno (20 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (5,11 g, 22 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 7:3 → 4:6, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (2,25 g, rendimiento del 96 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,18-2,30 (2H, m), 2,31-2,42 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,25-3,38 (2H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 4,19-4,26 (2H, m), 6,93-7,02 (2H, m), 8,17-8,26 (2H, m).

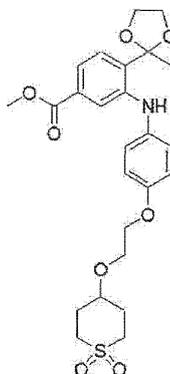
(20e) 4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi) etoxi]fenilamina



Usando 1,1-dióxido de 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]tetrahidrotiopiran (2,20 g, 6,98 mmol) producido en el Ejemplo 20 (20d), y mediante un método similar al del Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo pálido (1,73 g, rendimiento del 87 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,13-2,26 (2H, m), 2,28-2,39 (2H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,26-3,38 (2H, m), 3,71-3,80 (3H, m), 4,01-4,08 (2H, m), 6,60-6,66 (2H, m), 6,70-6,77 (2H, m).

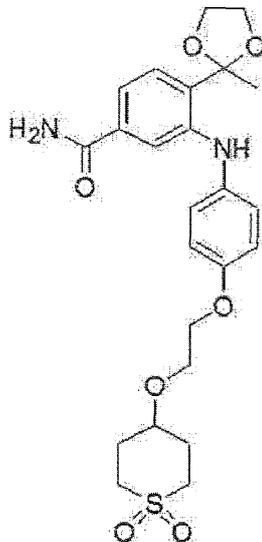
(20f) 3-[4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino]-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo



Usando 4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi)etoxi]fenilamina (600 mg, 2,10 mmol) producida en el Ejemplo 20 (20e) y 3-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo (630 mg, 2,10 mmol) producido en el Ejemplo 19 (19a), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo espumoso de color amarillo (440 mg, rendimiento del 41 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,72 (3H, s), 2,17-2,30 (2H, m), 2,31-2,43 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,30-3,43 (2H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,80-3,91 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,07-4,17 (4H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 7,03-7,11 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J=8,0, 1,4 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (1H, d, J=1,4 Hz).

(20 g) 3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzamida

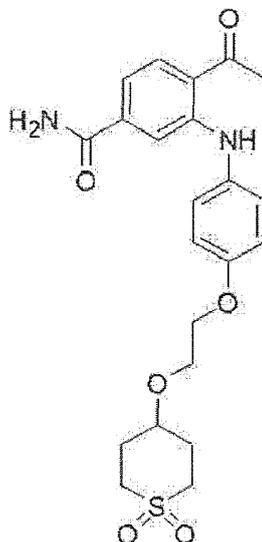


5

Usando 3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo (0,44 g, 0,87 mmol) producido en el Ejemplo 20 (20f), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo espumoso de color amarillo (360 mg, rendimiento del 84 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,72 (3H, s), 2,15-2,27 (2H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 3,24-3,40 (2H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,79-3,95 (4H, m), 4,07-4,20 (4H, m), 5,35-5,60 (1H, a), 5,90-6,15 (1H, a), 6,85-6,91 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,6 Hz).

(20h) 4-acetil-3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida



10

Usando 3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzamida (0,36 g, 0,73 mmol) producida en el Ejemplo 20 (20 g), y mediante el método usado en el Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (279 mg, rendimiento del 85 %).

15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,15-2,27 (2H, m), 2,31-2,41 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 3,24-3,37 (2H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 3,80-3,86 (2H, m), 4,14-4,20 (2H, m), 5,55-5,75 (1H, a), 6,05-6,20 (1H, a), 6,89-6,95 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,40 (1H, s).

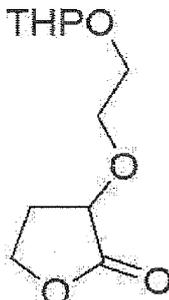
MS (ESI) m/z: 447 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 21>

4-acetil-3-{4-[2-(2-oxotetrahidrofurano-3-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida

20

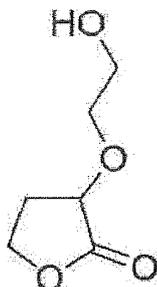
(21a) 3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]dihidrofuran-2-ona



Se disolvió 3-hidroxi-dihidrofuran-2-ona (5,00 g, 49,0 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió por separado hidruro sódico (P = 60 %) (1,96 g, 49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropirano (8,59 g, 57,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de hexano:acetato de etilo, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite ligeramente amarillo (2,88 g, rendimiento del 26 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,48-1,88 (6H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 2,48-2,57 (1H, m), 3,46-3,54 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,78-3,94 (3H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,18-4,27 (2H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,60-4,66 (1H, m).

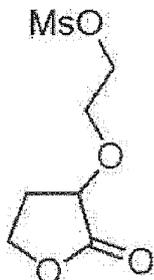
(21b) 3-(2-hidroxietoxi)dihidrofuran-2-ona



Usando 3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]dihidrofuran-2-ona (2,86 g, 12,4 mmol) producida en el Ejemplo 21 (21a), y mediante el método usado en el Ejemplo 4 (4e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,23 g, rendimiento del 68 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,25-2,40 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,70-3,85 (3H, m), 3,89-4,00 (1H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,19-4,30 (1H, m), 4,39-4,50 (1H, m).

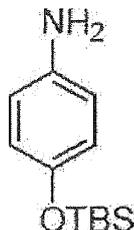
(21c) metanosulfonato de 2-(2-oxotetrahidrofuran-3-iloxi) etilo



Usando 3-(2-hidroxietoxi)dihidrofuran-2-ona (585 mg, 4,00 mmol) producida en el Ejemplo 21 (21b), y mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8a), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (940 mg, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,25-2,36 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,87-3,96 (1H, m), 4,17-4,30 (3H, m), 4,37-4,47 (3H, m).

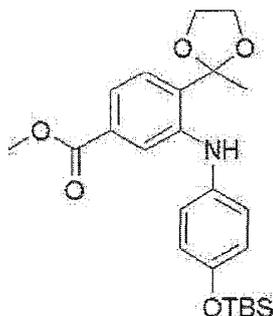
(21d) 4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenilamina



Se disolvió 4-aminofenol (5,00 g, 45,8 mmol) en dimetilformamida (50 ml), se añadieron *tert*-butildimetilclorosilano (7,60 g, 50,4 mmol) e imidazol (4,70 g, 69,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1 → 7:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo oscuro (3,67 g, rendimiento del 36 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,15 (6H, s), 0,96 (9H, s), 3,10-3,70 (2H, a), 6,54-6,60 (2H, m), 6,62-6,68 (2H, m).

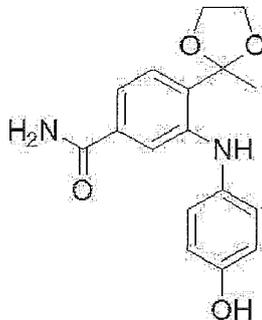
(21e) 3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenilamino]-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo



Usando 4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenilamina (1,48 g, 6,62 mmol) producida en el Ejemplo 21 (21d) y 3-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo (2,00 g, 6,64 mmol) producido en el Ejemplo 19 (19a), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color rojizo naranja (2,30 g, rendimiento del 78 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,21 (6H, s), 1,00 (9H, s), 1,72 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,84-3,89 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m), 6,76-6,83 (2H, m), 6,96-7,02 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, a), 7,41 (1H, dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

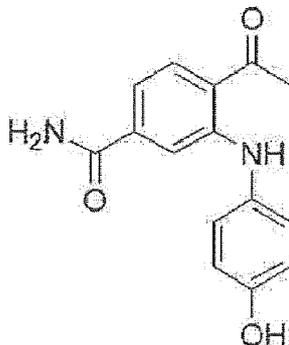
(21f) 3-(4-hidroxifenilamino)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzamida



Usando 3-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenilamino]-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo (2,30 g, 5,18 mmol) producido en el Ejemplo 21 (21e), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (1,05 g, rendimiento del 80 %).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1,62 (3H, s), 3,75-3,84 (2H, m), 4,00-4,11 (2H, m), 6,71-6,78 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,16-7,23 (3H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,72-7,80 (1H, a), 9,15 (1H, s).

(21 g) 4-acetil-3-(4-hidroxifenilamino)benzamida

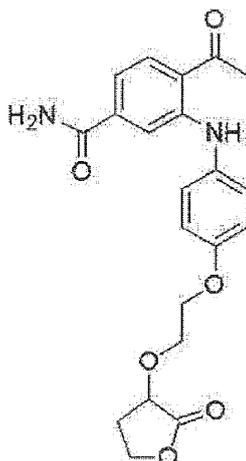


5

Usando 3-(4-hidroxifenilamino)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzamida (500 mg, 1,59 mmol) producida en el Ejemplo 21 (21f), y mediante el método usado en el Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillento naranja (480 mg, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,63 (3H, s), 6,77-6,83 (2H, m), 7,03-7,13 (3H, m), 7,33-7,35 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,92-7,98 (2H, m), 9,41 (1H, s), 10,19 (1H, s).

(21h) 4-acetil-3-{4-[2-(2-oxotetrahidrofurano-3-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida



10

Usando 4-acetil-3-(4-hidroxifenilamino)benzamida (280 mg, 1,04 mmol) producida en el Ejemplo 21 (21 g) y metanosulfonato de 2-(2-oxotetrahidrofurano-3-iloxi)etilo (280 mg, 1,24 mmol) producido en el Ejemplo 21 (21c), y mediante el método usado en el Ejemplo 19 (19c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color naranja (102 mg, rendimiento del 25 %).

15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,30-2,40 (1H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,98-4,06 (1H, m), 4,10-4,33 (5H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 5,45-5,70 (1H, a), 5,80-6,10 (1H, a), 6,91-6,97 (2H, m), 7,01 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,36 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 10,38 (1H, s).

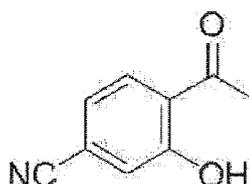
MS (ESI) m/z : 397 (M-H) $^-$.

<Ejemplo 22>

Ácido 4-{2-[4-(2-acetil-5-carbamoiifenilamino)fenoxi]etoxi}butírico

20

(22a) 4-acetil-3-hidroxibenzonitrilo

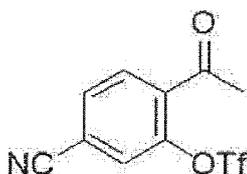


Se disolvió 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (5,00 g, 23,3 mmol) en dimetilformamida (30 ml), se añadió cianuro de

cobre (I) (6,25 g, 69,8 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución de cloruro de hierro (III) (6,8 g) en 6,0 M ácido clorhídrico (60 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. El material insoluble en la mezcla de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se extrajo dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 1,0 M y agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo, 9:1 → 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (1,72 g, rendimiento del 46 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,68 (3H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,26 (1H, s).

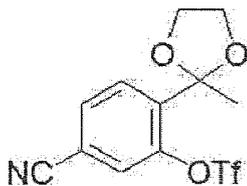
(22b) trifluorometanosulfonato de 2-acetil-5-cianofenilo



Usando 4-acetil-3-hidroxibenzonitrilo (1,72 g, 10,7 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22a), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (2,93 g, rendimiento del 93 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,67 (3H, s), 7,64 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,89 (1H, d, J=8,0 Hz).

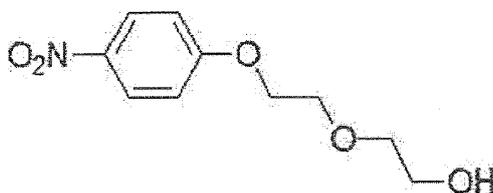
(22c) trifluorometanosulfonato de 5-ciano-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilo



Usando trifluorometanosulfonato de 2-acetil-5-cianofenilo (2,93 g, 9,99 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22b), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,58 g, rendimiento del 77 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,72 (3H, s), 3,77-3,88 (2H, m), 4,06-4,17 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,0 Hz).

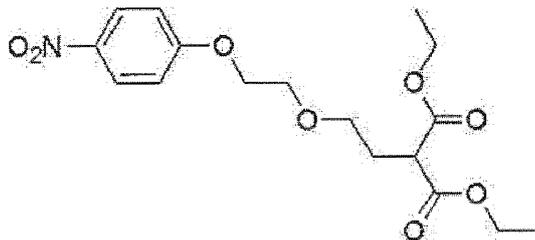
(22d) 2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etanol



Usando 4-nitrofenol (10,0 g, 71,9 mmol) y 2-(2-cloroetoxi)etanol (9,87 ml, 93,5 mmol) y mediante un método similar al del Ejemplo 19 (19c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (9,79 g, rendimiento del 60 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,81-2,15 (1H, a), 3,67-3,71 (2H, m), 3,75-3,80 (2H, m), 3,89-3,94 (2H, m), 4,12-4,27 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 8,11-8,22 (2H, m).

(22e) 2-[2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etil]malonato de dietilo

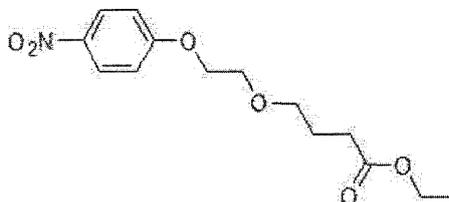


5 Se disolvió 2-[2-(4-Nitrofenoxi)etoxi]etanol (9,79 g, 43,1 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22d) en cloruro de metileno (100 ml), se añadió trietilamina (8,41 ml, 60,3 mmol) y, en refrigeración con hielo, se añadió metanosulfonilo cloruro (4,00 ml, 51,7 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida.

10 Se disolvió malonato de dietilo (9,77 ml, 64,7 mmol) en dimetilformamida (120 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió hidruro sódico (P = 60 %) (2,59 g, 64,7 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió una solución (30 ml) del residuo obtenido anteriormente en dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 8:2, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (7,06 g, rendimiento del 44 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,25 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,17-2,26 (2H, m), 3,54 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,58-3,63 (2H, m), 3,78-3,84 (2H, m), 4,10-4,24 (6H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 8,17-8,21 (2H, m).

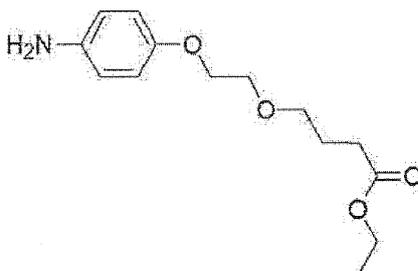
(22f) 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]butirato de etilo



20 Se disolvió 2-[2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etil]malonato de dietilo (7,06 g, 19,1 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22e) en dimetilsulfóxido (35 ml), se añadieron agua (0,69 ml, 38 mmol) y cloruro sódico (2,23 g, 38,2 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 85:15 → 55:45, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (4,40 g, rendimiento del 77 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-1,97 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,55-3,61 (2H, m), 3,79-3,84 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,17-4,23 (2H, m), 6,95-7,02 (2H, m), 8,17-8,23 (2H, m).

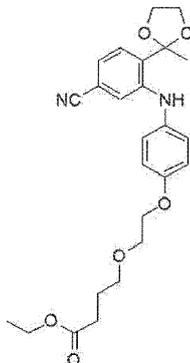
30 (22 g) 4-[2-(4-aminofenoxi)etoxi]butirato de etilo



Usando 4-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]butirato de etilo (4,40 g, 14,8 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22f), y mediante el método usado en el Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color rojizo pardo (3,94 g, rendimiento del 99 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-1,97 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,35-3,48 (2H, a), 3,54-3,59 (2H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,60-6,67 (2H, m), 6,72-6,78 (2H, m).

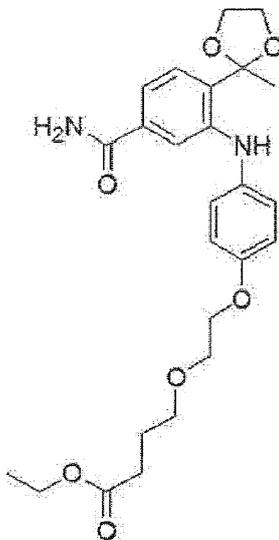
(22h) 4-(2-{4-[5-ciano-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilamino]fenoxi}etoxi)butirato de etilo



5 Usando 4-[2-(4-aminofenoxi)etoxi]butirato de etilo (1,75 g, 6,52 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22 g) y trifluorometanosulfonato de 5-ciano-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilo (2,00 g, 5,93 mmol) en el Ejemplo 22 (22c), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,06 g, rendimiento del 39 %).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72 (3H, s), 1,90-2,00 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,77-3,82 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,08-4,17 (6H, m), 6,90-6,95 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,35 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=7,8 Hz).

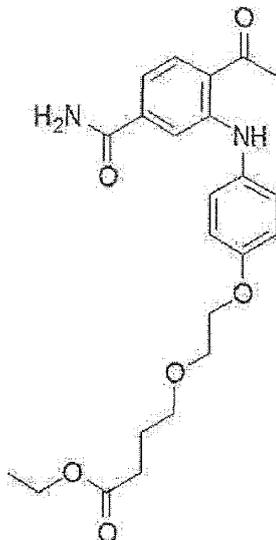
(22i) 4-(2-{4-[5-carbamoi-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilamino]fenoxi}etoxi)butirato de etilo



15 Se disolvió 4-(2-{4-[5-ciano-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilamino]fenoxi}etoxi)butirato de etilo (1,06 g, 2,33 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22h) en dimetilsulfóxido (10 ml), se añadieron peróxido de hidrógeno al 30 % en agua (0,75 ml, 7,0 mmol) y carbonato potásico (0,39 g, 2,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido cítrico al 10 % en agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1 \rightarrow 0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo pálido (640 mg, rendimiento del 58 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,73 (3H, s), 1,89-1,99 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,58 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,74-3,81 (2H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 4,07-4,16 (6H, m), 5,40-5,60 (1H, a), 5,80-6,00 (1H, a), 6,86-6,93 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,0 Hz).

(22j) 4-{2-[4-(2-acetil-5-carbamoilfenilamino)fenoxi]etoxi}butirato de etilo

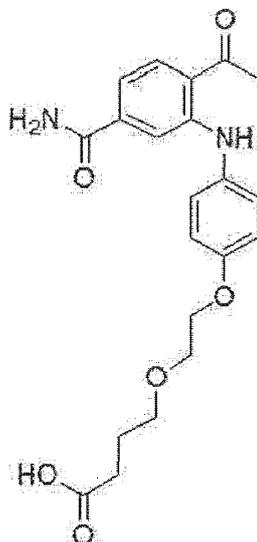


Usando 4-(2-[4-[5-carbamoil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilamino]fenoxi]etoxi)butirato de etilo (640 mg, 1,35 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22i), y mediante el método usado en el Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color naranja (470 mg, rendimiento del 81 %).

5

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,90-1,99 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,66 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,76-3,84 (2H, m), 4,08-4,17 (4H, m), 5,45-5,65 (1H, a), 5,85-6,05 (1H, a), 6,90-6,98 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,38 (1H, s).

(22k) ácido 4-{2-[4-(2-acetil-5-carbamoilfenilamino)fenoxi]etoxi}butírico



10

Se disolvió 4-{2-[4-(2-acetil-5-carbamoilfenilamino)fenoxi]etoxi}butirato de etilo (470 mg, 1,10 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22j) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron metanol (3,3 ml) e hidróxido de litio acuoso 1,0 M (3,3 ml, 3,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó dos veces con éter dietílico, se acidificó con ácido cítrico al 10 % en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja (400 mg). El polvo obtenido se recristalizó en etanol (15 ml) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja (222 mg, rendimiento del 50 %).

15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,87-2,00 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,65 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,76-3,87 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,06-6,22 (1H, a), 6,40-6,56 (1H, a), 6,92-7,02 (3H, m), 7,10-7,18 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,35 (1H, s).

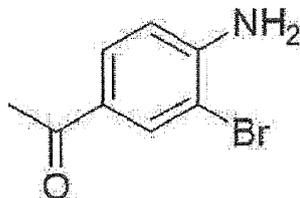
20

MS (ESI) m/z: 399 (M-H) $^-$.

<Ejemplo 23>

4-acetil-2-[4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino]benzonitrilo

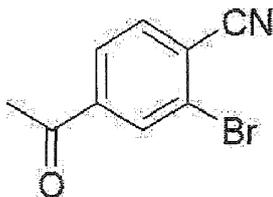
(23a) 1-(4-amino-3-bromofenil)etanona



5 Se disolvió 1-(4-aminofenil)etanona (10,0 g, 74,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió gota a gota una solución (30 ml) de N-bromosuccinimida (13,8 g, 77,7 mmol) en acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (15,8 g, rendimiento del 100 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,49 (3H, s), 4,52-4,70 (2H, a), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 8,05 (1H, d, J=1,9 Hz).

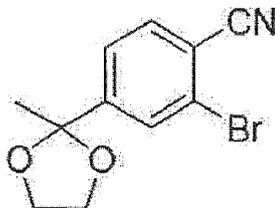
(23b) 4-acetil-2-bromobenzonitrilo



15 Se disolvió 1-(4-amino-3-bromofenil)etanona (15,8 g, 73,8 mmol) producida en el Ejemplo 23 (23a) en ácido acético (265 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió ácido sulfúrico concentrado (12,5 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Después, se añadió gota a gota una solución acuosa (50 ml) de nitrito sódico (5,09 g, 73,8 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución acuosa (100 ml) de cianuro de cobre (I) (6,61 g, 73,8 mmol) y cianuro potásico (14,4 g, 221 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (600 ml), el material insoluble se eliminó por filtración, y la capa orgánica del filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 6:1 → 2:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (2,84 g, rendimiento del 17 %).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,63 (3H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 8,22 (1H, d, J=1,7 Hz).

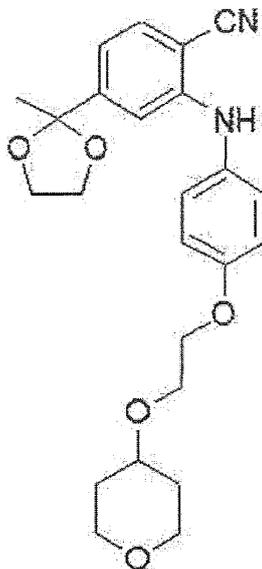
(23c) 2-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzonitrilo



30 Usando 4-acetil-2-bromobenzonitrilo (1,40 g, 6,25 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22b), y mediante el método usado en el Ejemplo 6 (6c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojizo pálido pardo (1,36 g, rendimiento del 81 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,62 (3H, s), 3,70-3,82 (2H, m), 4,01-4,12 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,4 Hz).

(23d) 4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzonitrilo



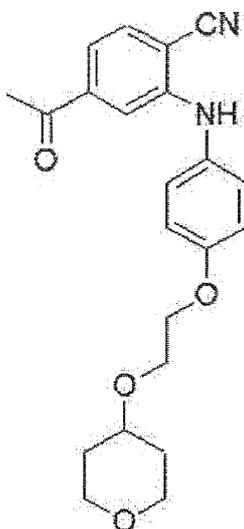
5

Usando 2-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzonitrilo (1,36 g, 5,37 mmol) producido en el Ejemplo 23 (23c) y 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamina (1,29 g, 5,91 mmol) producida en el Ejemplo 17 (17b), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (846 mg, rendimiento del 39 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,55 (3H, s), 1,60-1,71 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 3,94-4,02 (4H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 6,20 (1H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 6,91-6,98 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,63 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

10

(23e) 4-acetil-2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}benzonitrilo



Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzonitrilo (50 mg, 0,12 mmol) producido en el Ejemplo 23 (23d), y mediante el método usado en el Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (49 mg, rendimiento del 100 %).

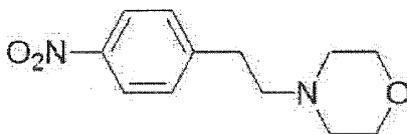
15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,61-1,73 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,41-3,53 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 3,93-4,03 (2H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 6,30 (1H, s), 6,92-7,02 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 379 (M-H) $^-$.

<Ejemplo 24>

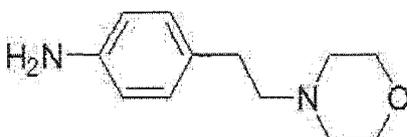
4-acetil-3-[4-(2-morfolin-4-iletíl)fenilamino]benzamida (24a) 4-[2-(4-nitrofenil)etil]morfolina



5 Se disolvió 1-(2-Bromoetil)-4-nitrobenceno (4,60 g, 20,0 mmol) en dimetilformamida (20 ml), se añadió morfolina (3,48 ml, 40,0 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 4:41→2:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (5,75 g, rendimiento del 100 %).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,48-2,55 (4H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,70-3,75 (4H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 8,12-8,18 (2H, m).

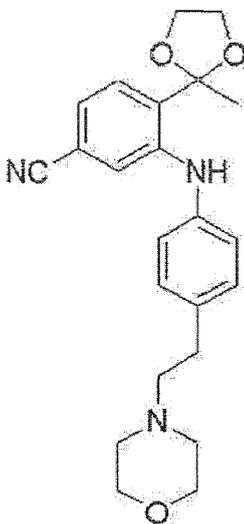
(24b) 4-(2-morfolin-4-iletíl)fenilamina



15 Usando 4-[2-(4-nitrofenil)etil]morfolina (5,75 g, 20,0 mmol) producida en el Ejemplo 24 (24a), y mediante el método usado en el Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,50 g, rendimiento del 36 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,87-3,50 (10H, m), 3,70-4,05 (4H, a), 6,69-6,75 (2H, m), 6,98-7,04 (2H, m).

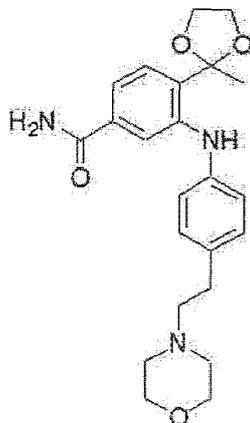
(24c) 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(2-morfolin-4-iletíl)fenilamino]benzonitrilo



20 Usando trifluorometanosulfonato de 5-ciano-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenilo (700 mg, 2,08 mmol) producido en el Ejemplo 22 (22c) y 4-(2-morfolin-4-iletíl)fenilamina (470 mg, 2,28 mmol) producida en el Ejemplo 24 (24b), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (670 mg, rendimiento del 82 %).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,70 (3H, s), 2,52-2,68 (6H, m), 2,76-2,88 (2H, m), 3,73-3,83 (4H, m), 3,84-3,92 (2H, m), 4,09-4,16 (2H, m), 7,00-7,09 (3H, m), 7,15-7,24 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,47 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=7,8 Hz).

(24d) 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(2-morfolin-4-ilet)fenilamino]benzamida

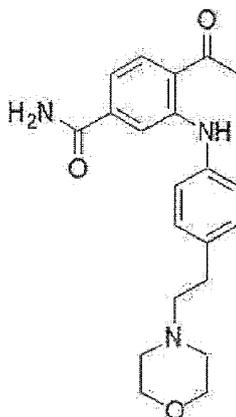


5

Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(2-morfolin-4-ilet)fenilamino]benzonitrilo (670 mg, 1,70 mmol) producido en el Ejemplo 24 (24c), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (630 mg, rendimiento del 90 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,71 (3H, s), 2,50-2,64 (6H, m), 2,74-2,81 (2H, m), 3,73-3,80 (4H, m), 3,82-3,92 (2H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 5,40-6,10 (2H, a), 7,02-7,07 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,49-7,54 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m).

(24e) 4-acetil-3-[4-(2-morfolin-4-ilet)fenilamino]benzamida



10

Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(2-morfolin-4-ilet)fenilamino]benzamida (630 mg, 1,53 mmol) producida en el Ejemplo 24 (24d), y mediante un método similar al del Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (412 mg, rendimiento del 73 %).

15

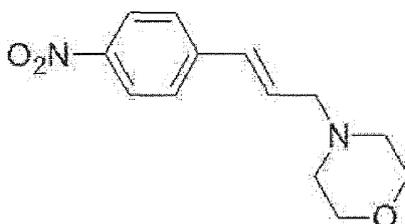
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,52-2,68 (9H, m), 2,78-2,88 (2H, m), 3,75-3,82 (4H, m), 5,70-6,20 (2H, a), 7,02 (1H, d, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,16-7,24 (4H, m), 7,58 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,49 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 368 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 25>

(E)-4-acetil-3-[4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamino]benzamida

(25a) (E)-4-[3-(4-nitrofenil)alil]morfolina

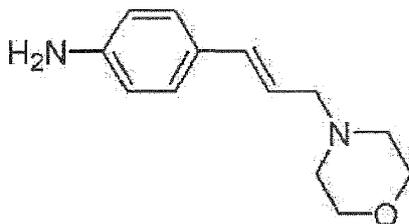


20

Se disolvió 3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ol (1,50 g, 8,37 mmol) en cloruro de metileno (15 ml), se añadió piridina (5,1 ml, 63 mmol) y, en refrigeración con hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,92 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1,0 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió morfolina (10 ml, 0,12 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1 → 0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color pardo (870 mg, rendimiento del 42 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,48-2,55 (4H, m), 3,20 (2H, dd, $J = 6,6, 1,3$ Hz), 3,71-3,78 (4H, m), 6,45 (1H, dt, $J = 15,8, 6,6$ Hz), 6,58-6,65 (1H, m), 7,46-7,52 (2H, m), 8,14-8,20 (2H, m).

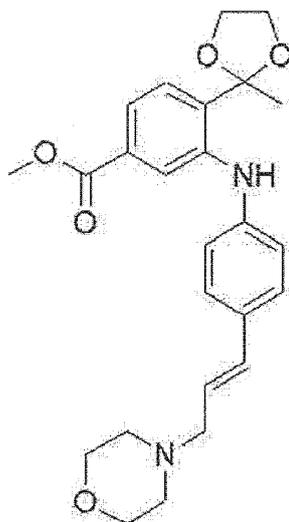
(25b) (E)-4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamina



Se disolvió (E)-4-[3-(4-Nitrofenil)alil]morfolina (770 mg, 3,10 mmol) producida en el Ejemplo 25 (25a) en etanol (40 ml), se añadió cloruro de estaño (II) cloruro (3,50 g, 15,5 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se separaron dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (467 mg, rendimiento del 69 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,44-2,53 (4H, m), 3,11 (2H, dd, $J = 6,8, 1,2$ Hz), 3,60-3,76 (6H, m), 6,04 (1H, dt, $J = 15,9, 6,8$ Hz), 6,37-6,45 (1H, m), 6,59-6,65 (2H, m), 7,15-7,21 (2H, m).

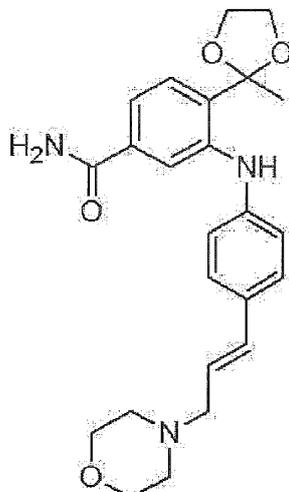
(25c) (E)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamino]benzoato de metilo



Usando (E)-4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamina (460 mg, 2,11 mmol) producida en el Ejemplo 25 (25b) y 3-bromo-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benzoato de metilo (630 mg, 2,09 mmol) producido en el Ejemplo 19 (19a), y mediante el método usado en el Ejemplo 6 (6d), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (366 mg, rendimiento del 40 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,68 (3H, s), 2,45-2,55 (4H, m), 3,15 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,72-3,77 (4H, m), 3,84-3,89 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,07-4,12 (2H, m), 6,13 (1H, dt, $J = 15,8, 6,8$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,46-7,55 (3H, m), 7,98 (1H, s).

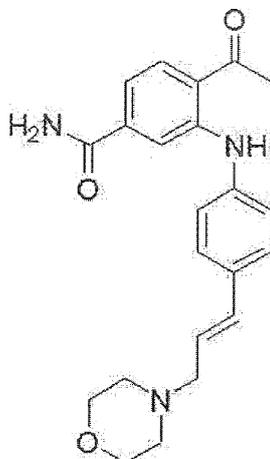
(25d) (E)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamino]benzamida



5 Usando (E)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamino]benzoato de metilo (361 mg, 0,823 mmol) producido en el Ejemplo 25 (25c), y mediante el método usado en el Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (230 mg, rendimiento del 66 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,69 (3H, s), 2,46-2,55 (4H, m), 3,14 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,72-3,77 (4H, m), 3,83-3,89 (2H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 5,40-5,70 (1H, a), 5,75-6,10 (1H, a), 6,13 (1H, dt, J = 15,9, 6,8 Hz), 6,48 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,01 (1H, s).

10 (25e) (E)-4-acetil-3-[4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamino]benzamida



Usando 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-[4-(3-morfolin-4-ilpropenil)fenilamino]benzamida (230 mg, 0,543 mmol) producida en el Ejemplo 25 (25d), y mediante un método similar al del Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillento naranja (99 mg, rendimiento del 48 %).

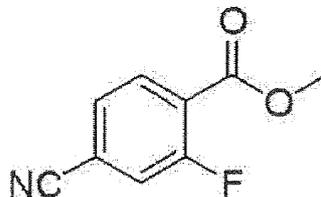
15 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2,34-2,43 (4H, m), 2,65 (3H, s), 3,08 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,54-3,62 (4H, m), 6,22 (1H, dt, J = 15,8, 6,4 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,18-7,27 (3H, m), 7,42-7,53 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,02-8,09 (1H, a), 10,35 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 378 (M-H) $^-$.

<Ejemplo 26>

20 4-hidroximetil-3-[4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino]benzamida

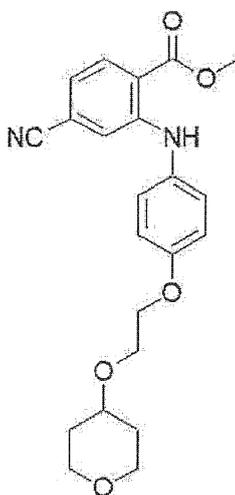
(26a) 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo



5 Al ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (1,00 g, 6,06 mmol) se le añadieron gota a gota tolueno (10 ml) y metanol (10 ml), y se añadió gota a gota una solución 2,0 M de trimetilsilildiazometano/éter dietílico (aproximadamente 5 ml). La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (1,11 g, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,97 (3H, s), 7,44-7,48 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 8,02-8,08 (1H, m).

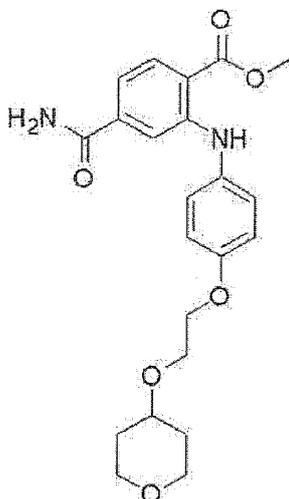
(26b) 4-ciano-2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoato de metilo



10 Usando 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamina (728 mg, 3,07 mmol) producida en el Ejemplo 17 (17b) y 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 2,79 mmol) producido en el Ejemplo 26 (26a), y mediante el método usado en el Ejemplo 5 (5b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (175 mg, rendimiento del 16 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,59-1,72 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 3,92-4,01 (5H, m), 4,12-4,18 (2H, m), 6,85 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 6,84-7,00 (2H, m), 7,10-7,17 (3H, m), 7,98 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 9,35 (1H, s).

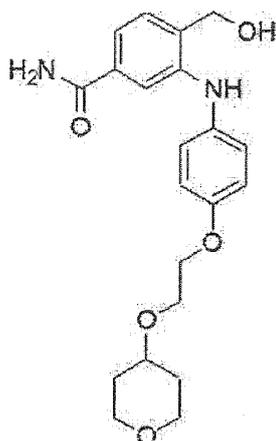
(26c) 2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}terefalato de metilo



Usando 4-ciano-2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}benzoato de metilo (175 mg, 0,441 mmol) producido en el Ejemplo 26 (26b), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (190 mg, rendimiento del 100 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,56-1,72 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,83-3,89 (2H, m), 3,92-4,01 (5H, m), 4,12-4,17 (2H, m), 5,45-5,75 (1H, a), 5,85-6,10 (1H, a), 6,91-6,97 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,36 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 9,33 (1H, s).

(26d) 4-hidroxi metil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenilamino}benzamida



10 Se disolvió 2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenilamino}terefalato de metilo (190 mg, 0,441 mmol) producido en el Ejemplo 26 (26c) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (17 mg, 0,44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron éter dietílico (3 ml), una gota de agua, y una gota de hidróxido sódico acuoso al 15 %, y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió agua (3 gotas), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El precipitado se eliminó por filtración, y el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:0 \rightarrow 97:3, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se pulverizó con acetato de etilo y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recogió por filtración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (70 mg, rendimiento del 41 %).

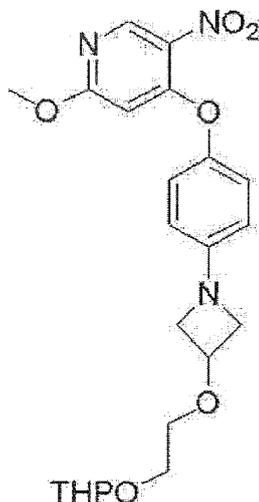
20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,58-1,72 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, a), 3,41-3,50 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,80-3,86 (2H, m), 3,91-3,99 (2H, m), 4,05-4,12 (2H, m), 4,73 (2H, d, $J = 2,9$ Hz), 5,50-6,20 (2H, a), 6,77 (1H, s), 6,84-6,90 (2H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 1,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 387 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 27>

N-(4-{4-[3-(2-hidroxi)etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)-6-metoxipiridin-3-il) acetamida

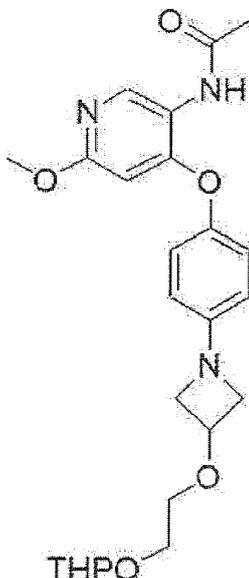
25 (27a) 2-metoxi-5-nitro-4-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)piridina



Se disolvió 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenol (210 mg, 0,716 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 5 (5b) en dimetilformamida (2 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió (P = 60 %) (35 mg, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió 4-cloro-2-metoxi-5-nitropiridina (134 mg, 0,716 mmol) producida en el Ejemplo 4 (4c) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1 → 2:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color pardo (220 mg, rendimiento del 69 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,50-1,90 (6H, m), 3,47-3,56 (1H, m), 3,59-3,68 (3H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,08-4,20 (2H, m), 4,47-4,58 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 6,00 (1H, s), 6,46-6,49 (2H, m), 6,95-6,97 (2H, m), 8,85 (1H, s).

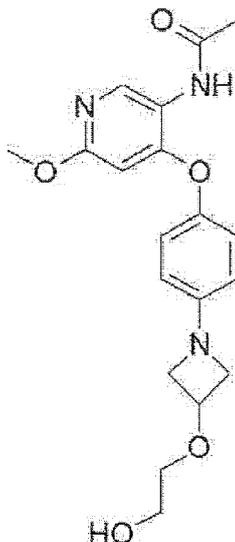
(27b) N-(6-metoxi-4-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)piridin-3-il)acetamida



Usando 2-metoxi-5-nitro-4-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)piridina (210 mg, 0,470 mmol) producida en el Ejemplo 27 (27a), y mediante el método usado en el Ejemplo 8 (8f), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (200 mg, rendimiento del 93 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,50-1,90 (6H, m), 2,23 (3H, s), 3,47-3,57 (1H, m), 3,58-3,68 (4H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,85-3,94 (2H, m), 4,08-4,18 (2H, m), 4,46-4,58 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 5,92 (1H, s), 6,46-6,48 (2H, m), 6,92-6,94 (2H, m), 7,40-7,48 (1H, a), 8,98 (1H, s).

(27c) N-(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi) azetidín-1-il]fenoxi}-6-metoxipiridin-3-il) acetamida



5 Usando N-(6-metoxi-4-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)piridin-3-il)acetamida (200 mg, 0,437 mmol) producida en el Ejemplo 27 (27b), y mediante el método usado en el Ejemplo 4 (4e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo pálido (115 mg, rendimiento del 71 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,06 (3H, s), 3,38-3,43 (2H, m), 3,49-3,56 (2H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,03-4,13 (2H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 5,78 (1H, s), 6,49-6,51 (2H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 8,36 (1H, s), 9,44 (1H, a).

MS (ESI) m/z: 374 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 28>

10 4-acetil-3-{4-[3-(2-hidroxietoxi) azetidín-1-il]fenoxi}benzamida

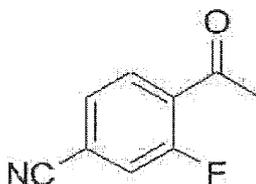
(28a) 4-ciano-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida



15 Se disolvió ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (4,00 g, 24,2 mmol) en cloruro de metileno (25 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (4,16 ml, 48,4 mmol), y dimetilformamida (0,08 ml, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno (25 ml). Se añadió una solución (10 ml) del residuo obtenido en cloruro de metileno a una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,30 g, 33,9 mmol) y carbonato potásico (13,4 g, 96,8 mmol) en cloruro de metileno-agua (1:1) (50 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (5,67 g, rendimiento del 100 %).

20 ^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 3,38 (3H, s), 3,52 (3H, s), 7,39-7,46 (1H, m), 7,48-7,60 (2H, m).

(28b) 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo

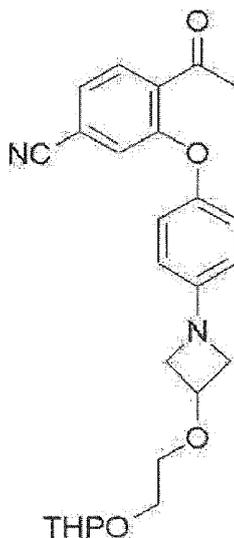


25 Se disolvió 4-ciano-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (5,67 g, 27,2 mmol) producida en el Ejemplo 28 (28a) en tetrahidrofurano (50 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió una solución 1,0 M de bromuro de metil

5 magnésio/tetrahidrofurano (68 ml, 68 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido cítrico al 10 % en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 7:3, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,85 g, rendimiento del 64 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,68 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J=10,2$, 1,4 Hz), 7,53 (1H, dd, $J=8,0$, 1,4 Hz), 7,93-8,01 (1H, m).

(28c) 4-acetil-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)benzonitrilo



10

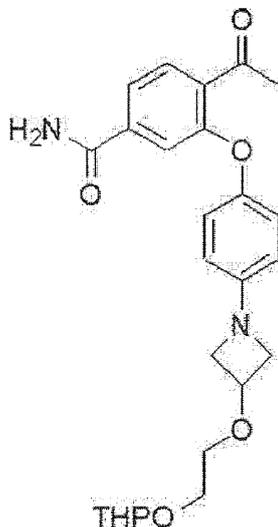
Se disolvieron 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenol (490 mg, 1,67 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 5 (5b), y 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo (273 mg, 1,67 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28b) en dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato potásico (463 mg, 3,35 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 11 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojizo pardo (236 mg, rendimiento del 32 %).

15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,66 (4H, m), 1,69-1,89 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,46-3,56 (1H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 3,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,75-3,81 (2H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 6,47-6,53 (2H, m), 6,90-6,96 (2H, m), 7,00 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J=8,1$, 1,2 Hz), 7,82 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

20

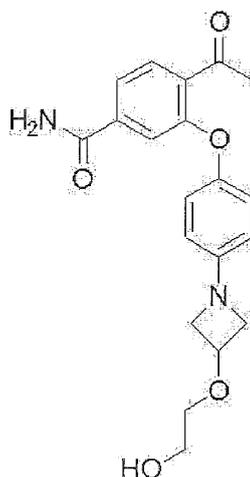
(28d) 4-acetil-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)benzamida



Usando 4-acetil-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)azetidín-1-il]fenoxi}benzonitrilo) (230 mg, 0,526 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28c), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (215 mg, rendimiento del 90 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,48-1,68 (4H, m), 1,69-1,91 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,47-3,55 (1H, m), 3,58-3,69 (3H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 3,84-3,92 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,47-4,55 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 6,45-6,51 (2H, m), 6,90-6,96 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=8,0, 1,7$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

(28e) 4-acetil-3-{4-[3-(2-hidroxietoxi) azetidín-1-il]fenoxi}benzamida



10 Usando 4-acetil-3-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)azetidín-1-il]fenoxi}benzamida) (210 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 28 (28d), y mediante el método usado en el Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color amarillo (121 mg, rendimiento del 71 %).

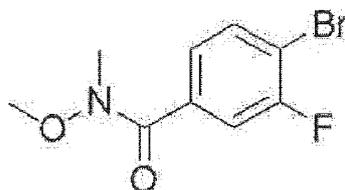
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,06-2,17 (1H, a), 2,70 (3H, s), 3,54-3,61 (2H, m), 3,70-3,83 (4H, m), 4,13 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 4,44-4,52 (1H, m), 5,60-6,30 (2H, a), 6,45-6,52 (2H, m), 6,90-6,97 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,82 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

15 MS (ESI) m/z : 371 ($M+H$) $^+$.

<Ejemplo 29>

4-acetil-2-{4-[3-(2-hidroxietoxi) azetidín-1-il]fenoxi}benzamida

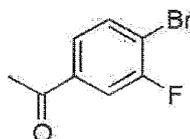
(29a) 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida



20 Usando ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (3,00 g, 13,7 mmol) y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28a), el compuesto del título se obtuvo en forma de un producto en bruto (3,59 g, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,36 (3H, s), 3,54 (3H, s), 7,40 (1H, dd, $J=8,2, 1,9$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=9,0, 1,9$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=8,2, 6,8$ Hz).

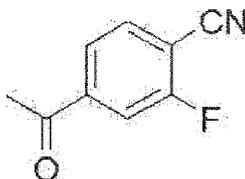
(29b) 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona



25 Usando 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (3,59 g, 13,7 mmol) producida en el Ejemplo 29 (29a), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,49 g, rendimiento del 84 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,59 (3H, s), 7,60 (1H, dd, $J=8,2$, 1,9 Hz), 7,64-7,73 (2H, m).

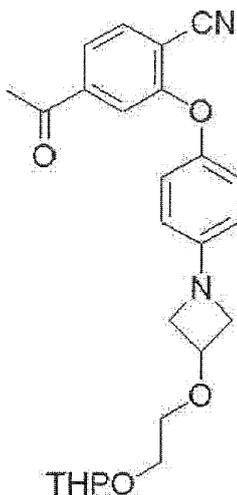
(29c) 4-acetil-2-fluorobenzonitrilo



5 Se disolvió 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)etanona (2,49 g, 11,5 mmol) producida en el Ejemplo 29 (29b) en dimetilformamida (55 ml), se añadió cianuro de cinc (2,71 g, 23,0 mmol). Después del burbujeo de gas nitrógeno durante 1 min, se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (2,66 g, 2,30 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 \rightarrow 6:4, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,59 g, rendimiento del 85 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,64 (3H, s), 7,73-7,80 (2H, m), 7,82 (1H, dd, $J=7,8$, 1,4 Hz).

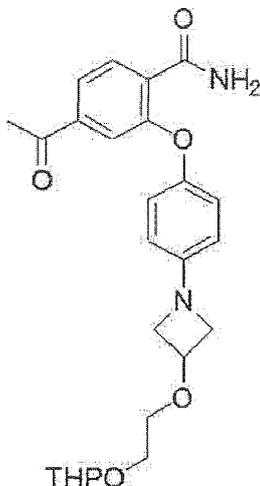
(29d) 4-acetil-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenoxi) benzonitrilo



15 Usando 4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenol (1,00 g, 3,41 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 5 (5b) y 4-acetil-2-fluorobenzonitrilo (560 mg, 3,43 mmol) producido en el Ejemplo 29 (29c), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (460 mg, rendimiento del 31 %).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,67 (4H, m), 1,71-1,91 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,46-3,56 (1H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 3,66 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 3,75-3,81 (2H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,14 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 6,46-6,52 (2H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 7,28 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J=8,1$, 1,9 Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

(29e) 4-acetil-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)benzamida



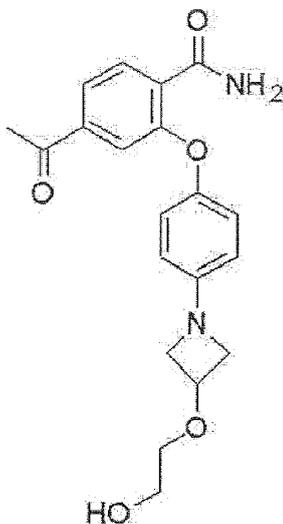
Usando 4-acetil-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)benzonitrilo (1,42 g, 3,25 mmol) producido en el Ejemplo 29 (29d), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,18 g, rendimiento del 80 %).

5

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,48-1,68 (4H, m), 1,69-1,90 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,47-3,55 (1H, m), 3,58-3,69 (3H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,14 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 6,01-6,12 (1H, a), 6,45-6,51 (2H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,31 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J=8,0, 1,4$ Hz), 7,75-7,86 (1H, a), 8,33 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

10

(29f) 4-acetil-2-{4-[3-(2-hidroxietoxi) azetidín-1-il]fenoxi}benzamida



Usando 4-acetil-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]azetidín-1-il}fenoxi)benzamida (1,18 g, 2,60 mmol) producida en el Ejemplo 29 (29e), y mediante el método usado en el Ejemplo 17 (17f), el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales de color blanco (301 mg, rendimiento del 31 %).

15

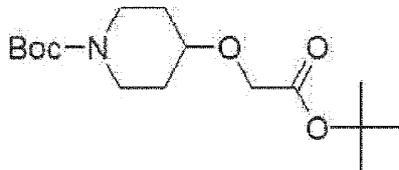
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,93 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 2,52 (3H, s), 3,56-3,61 (2H, m), 3,75-3,83 (4H, m), 4,15 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,44-4,55 (1H, m), 5,76-5,89 (1H, a), 6,46-6,53 (2H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 7,31 (1H, $J=1,5$ Hz), 7,64 (1H, $J=8,0, 1,5$ Hz), 7,73-7,86 (1H, a), 8,34 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 371 ($M+H$) $^+$.

<Ejemplo 30>

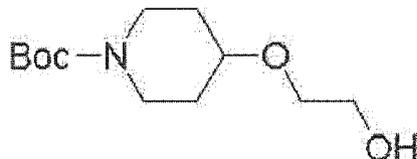
20

4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxietoxi) piperidín-1-il]fenoxi}benzamida

(30a) 4-*tert*-butoxicarbonilmetoxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

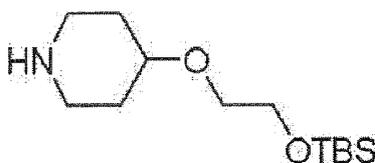
Se disolvieron 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,00 g, 24,8 mmol) y bromoacetato de *tert*-butilo (8,72 g, 44,7 mmol) en tolueno (100 ml), se añadieron hidróxido sódico pulverizado (1,20 g, 30,0 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,53 g, 7,45 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (4,44 g, rendimiento del 57 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,56-1,65 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,76-3,86 (2H, m), 4,04 (2H, s).

(30b) 4-(2-hidroxietoxi) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 4-*tert*-butoxicarbonilmetoxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,44 g, 14,1 mmol) producido en el Ejemplo 30 (30a) en tetrahidrofurano (70 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió hidruro de litio y aluminio (642 mg, 16,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 2,5 h. Se añadieron secuencialmente agua (0,64 ml), hidróxido sódico acuoso al 15 % (0,64 ml) y agua (1,9 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color amarillo (3,12 g, rendimiento del 90 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,46-1,62 (11H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,02 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,74-3,85 (4H, m).

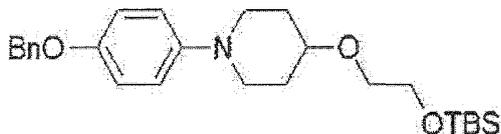
(30c) 4-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etoxi]piperidina

A 4-(2-hidroxietoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,01 g, 12,3 mmol) producido en el Ejemplo 30 (30b) se le añadió ácido trifluoroacético (12 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (14 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron trietilamina (14 ml, 98 mmol) y *tert*-butildimetilclorosilano (3,71 g, 24,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo→cloroformo:metanol, 5:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite de color pardo (3,46 g, 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,20-2,45 (1H, a), 2,64-2,72 (2H, m), 3,12 (2H, dt, $J = 13,2, 4,6$ Hz), 3,41-3,48 (1H, m), 3,53 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 3,75 (2H, t, $J=5,6$ Hz).

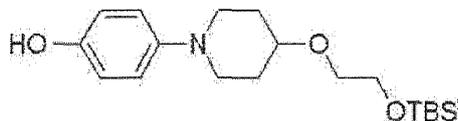
(30d) 1-(4-benciloxifenil)-4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]piperidina



A 4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]piperidina (3,46 g, 12,3 mmol) producida en el Ejemplo 30 (30c) se le añadieron 4-benciloxyodobenceno (3,47 g, 11,2 mmol), acetato de paladio (II) (126 mg, 0,56 mmol), (2-bifenil)diclohexilfosfina (393 mg, 1,12 mmol), *tert*-butóxido sódico (1,61 g, 16,8 mmol) y 1,4-dioxano (35 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 10 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja pálido (560 mg, rendimiento del 25 %).

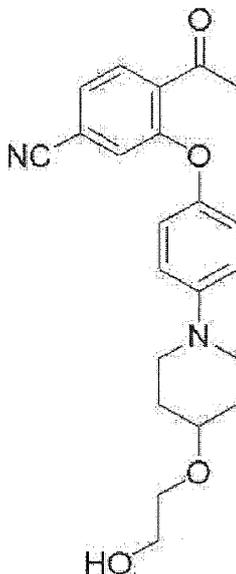
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,68-1,80 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,76-2,85 (2H, m), 3,33-3,41 (2H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,55 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,76 (2H, t, J=5,6 Hz), 5,01 (2H, s), 6,87-6,91 (4H, m), 7,27-7,45 (5H, m).

(30e) 4-{4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]piperidin-1-il}fenol



Usando 1-(4-benciloxifenil)-4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]piperidina (500 mg, 1,13 mmol) producida en el Ejemplo 30 (30d), y mediante un método similar al del Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (440 mg, rendimiento del 100 %).

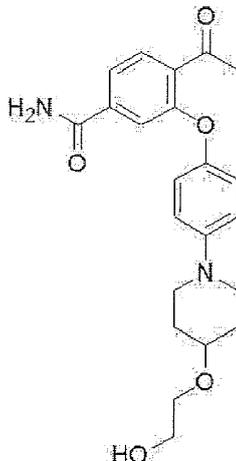
(30f) 4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il]fenoxi}benzonitrilo



Usando 4-{4-[2-(*tert*-dimetilsilaniloxi)etoxi]piperidin-1-il}fenol (440 mg, 1,13 mmol) producido en el Ejemplo 30 (30e) y 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo (306 mg, 1,88 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28b), y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color rojizo pardo (216 mg, rendimiento del 46 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,97-2,10 (3H, m), 2,71 (3H, s), 2,94-3,03 (2H, m), 3,47-3,58 (3H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,73-3,78 (2H, m), 6,94-7,01 (4H, m), 7,03 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J=7,8, 1,5 Hz), 7,83 (1H, d, J=7,8 Hz).

(30 g) 4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxietoxi) piperidin-1-il]fenoxi}benzamida



5 Usando 4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il]fenoxi}benzonitrilo (210 mg, 0,552 mmol) producido en el Ejemplo 30 (30f), y mediante un método similar al del Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (158 mg, rendimiento del 72 %).

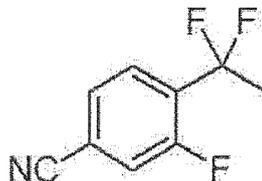
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,70-1,84 (2H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,88-3,00 (2H, m), 3,43-3,57 (3H, m), 3,62 (2H, t, $J=4,4$ Hz), 3,73-3,79 (2H, m), 6,92-7,00 (4H, m), 7,30 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,0, 1,2$ Hz), 7,83 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 399 (M+H) $^+$.

10 <Ejemplo 31>

4-(1,1-difluoroetil) -3-{4-[4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il]fenoxi}benzamida

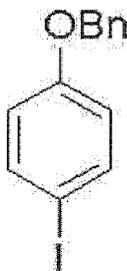
(31a) 4-(1,1-difluoroetil)-3-fluorobenzonitrilo



15 Usando 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo (500 mg, 29,7 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28b), y mediante el método usado en el Ejemplo 18 (18b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (525 mg, rendimiento del 93 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,01 (3H, t, $J=18,6$ Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,65-7,71 (1H, m).

(31b) 1-benciloxi-4-yodobenceno



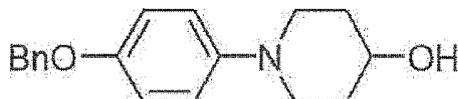
20 Se disolvió 4-yodofenol (5,00 g, 22,7 mmol) en dimetilformamida (50 ml), se añadieron hidróxido sódico pulverizado (1,20 g, 30,0 mmol) y carbonato potásico (4,71 g, 34,1 mmol) y bromuro de bencilo (2,70 ml, 22,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 20:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en

25

forma de un polvo de color amarillo pálido (6,43 g, rendimiento del 91 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5,03 (2H, s), 6,72-6,77 (2H, m), 7,50-7,55 (5H, m), 7,51-7,58 (2H, m).

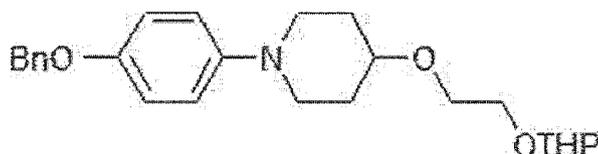
(31c) 1-(4-benciloxifenil)piperidin-4-ol



5 Se disolvieron 1-benciloxi-4-yodobenceno (3,46 g, 11,2 mmol) producido en el Ejemplo 31 (31b) y piperidin-4-ol (1,35 g, 13,37 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml), se añadieron (2-bifenil)diclohexilfosfina (333 mg, 0,950 mmol), *tert*-butóxido sódico (1,61 g, 16,8 mmol) y acetato de paladio (105 mg, 0,472 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color amarillo (1,23 g, rendimiento del 39 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,40-1,50 (1H, a), 1,66-1,77 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,77-2,86 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,88-6,91 (4H, m), 7,28-7,44 (5H, m).

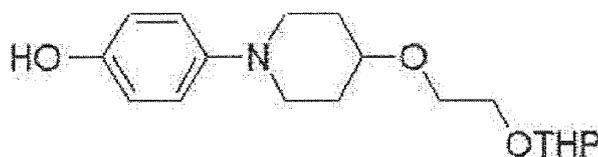
15 (31d) 1-(4-benciloxifenil)-4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]piperidina



20 Se disolvió 1-(4-benciloxifenil)piperidin-4-ol (713 mg, 2,52 mmol) producido en el Ejemplo 31 (31c) en dimetilformamida (15 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió hidruro sódico (P = 60 %) (150 mg, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-(2-Bromoetoxi)tetrahidropirano (790 mg, 3,78 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillento pardo (264 mg, 25 %).

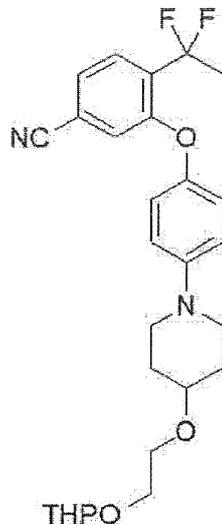
25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,65 (4H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,37-3,43 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 3,83-3,93 (2H, m), 4,61-4,67 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,87-6,90 (4H, m), 7,28-7,44 (5H, m).

(31e) 4-[4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi) etoxi]piperidin-1-il]fenol



30 Usando 1-(4-benciloxifenil)-4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]piperidina (264 mg, 0,642 mmol) producida en el Ejemplo 31 (31d), y mediante el método usado en el Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (212 mg, rendimiento del 100 %).

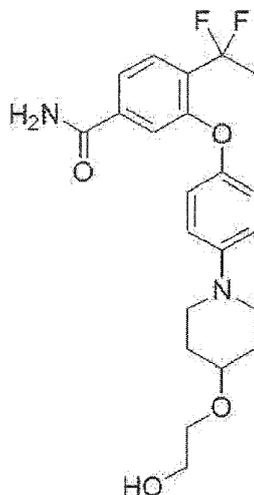
(31f) 4-(1,1-difluoroetil)-3-(4-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}fenoxi)benzonitrilo



5 Usando 4-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}fenol (212 mg, 0,642 mmol) producido en el Ejemplo 31 (31e) y 4-(1,1-difluoroetil)-3-fluorobenzonitrilo (120 mg, 0,642 mmol) producido en el Ejemplo 31 (31a), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (76 mg, rendimiento del 24 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,47-1,65 (4H, m), 1,68-1,90 (2H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 2,09 (3H, t, $J=18,8$ Hz), 2,90-3,00 (2H, m), 3,47-3,72 (6H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 4,61-4,67 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,90-6,99 (4H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,33 (1H, dd, $J=8,0$, 1,8 Hz), 7,67 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

10 (31 g) 4-(1,1-difluoroetil)-3-(4-{4-[2-(hidroxietoxi) piperidin-1-il]fenoxi}benzamida



Usando 4-(1,1-difluoroetil)-3-(4-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}fenoxi)benzonitrilo (70 mg, 0,14 mmol) producido en el Ejemplo 31 (31f), y mediante un método similar al del Ejemplo 22 (22i) y el Ejemplo 4 (4e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (33 mg, rendimiento del 55 %).

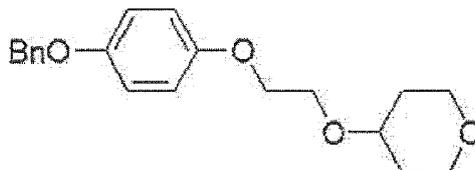
15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,70-1,82 (2H, m), 1,99-2,07 (3H, m), 2,69 (3H, t, $J=18,8$ Hz), 2,88-2,98 (2H, m), 3,42-3,56 (3H, m), 3,62 (2H, t, $J=4,4$ Hz), 3,73-3,79 (2H, m), 6,91-6,94 (4H, m), 7,24-7,28 (1H, a), 7,41-7,47 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 421 ($M+H$) $^+$.

<Ejemplo 32>

20 4-acetil-3-(4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi)benzamida

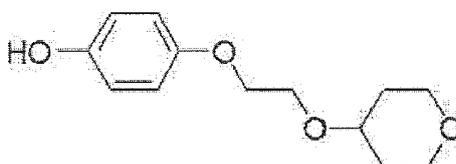
(32a) 4-[2-(4-benciloxifenoxi)etoxi]tetrahidropiran



5 Usando 4-benciloxifenol (2,0 g, 10 mmol) y 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etanol (1,46 g, 9,99 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 4 (4b), y mediante el método usado en el Ejemplo 20(20c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,86 g, rendimiento del 87 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,57-1,68 (2H, m),1,88-1,97 (2H, m),3,41-3,49 (2H, m),3,54-3,63 (1H, m),3,80 (2H, t, $J=5,1$ Hz),3,91-3,99 (2H, m), 4,07 (2H, t, $J=5,1$ Hz),5,00 (2H, s),6,82-6,92 (4H, m),7,28-7,43 (5H, m).

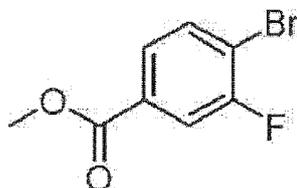
(32b) 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenol



10 Usando 4-[2-(4-benciloxifenoxi)etoxi]tetrahidropirano (1,8 g, 5,5 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32a), y mediante el método usado en el Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido (1,11 g, rendimiento del 85 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,59-1,68 (2H, m),1,89-1,97 (2H, m),3,40-3,48 (2H, m),3,55-3,64 (1H, m),3,80 (2H, t, $J=5,1$ Hz),3,92-3,99 (2H, m),4,06 (2H, t, $J=5,1$ Hz),4,68-4,73 (1H, a), 6,70-6,82 (4H, m).

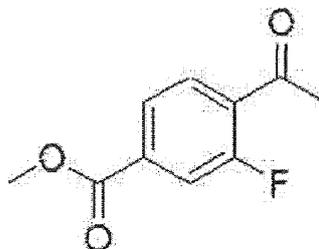
15 (32c) 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo



20 Se suspendió ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (5,0 g, 23 mmol) en dimetilformamida (20 ml), se añadieron carbonato potásico (6,30 g, 45,6 mmol) y yoduro de metilo (1,71 ml, 27,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (5,7 g, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MH) δ : 3,93 (3H, s), 7,60-7,80 (3H, m).

(32d) 4-acetil-3-fluorobenzoato de metilo



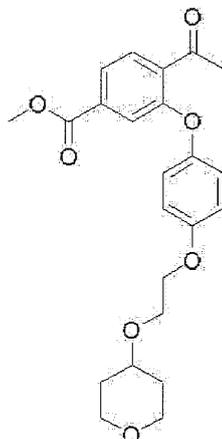
25 Se suspendieron bromuro de cobalto (II) (976 mg, 4,46 mmol) y cinc (4,96 g, 75,8 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron cloruro de alilo (1,10 ml, 13,4 mmol) y ácido trifluoroacético (0,205 ml, 2,68 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución (60 ml) de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (10,4 g, 44,6 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32c) y anhídrido acético (4,64 ml, 49,1 mmol) en acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 M (2,7 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo

30

obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,78 g, rendimiento del 20 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,68 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,96 (3H, s), 7,77-7,95 (3H, m).

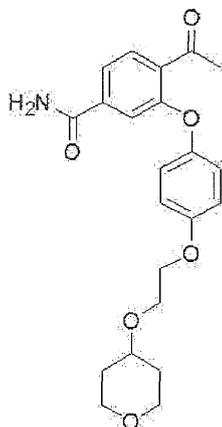
5 (32e) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzoato de metilo



10 Usando 4-acetil-3-fluorobenzoato de metilo (494 mg, 2,51 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32d) y 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenol (600 mg, 2,51 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32b), y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido (326 mg, rendimiento del 35 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,60-1,70 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,41-3,50 (2H, m), 3,57-3,65 (1H, m), 3,83-3,87 (5H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 6,93-7,00 (4H, m), 7,45 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J=8,4$, 1,5 Hz), 7,81 (1H, d, $J=8,4$ Hz).

(32f) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida



15

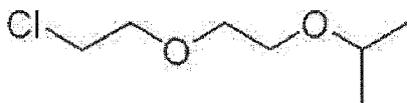
Usando 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzoato de metilo (360 mg, 0,869 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32e), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (257 mg, rendimiento del 74 %).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,61-1,70 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,42-3,51 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 3,92-3,89 (2H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 5,50-5,80 (1H, a), 5,90-6,13 (1H, a), 6,93-7,02 (4H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,82-7,86 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 400 ($M+H$) $^+$.

<Ejemplo 33>

4-acetil-3-[4-[2-(2-isopropoxietoxi)etoxi]fenoxi]benzamida (33a) 2-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]propano



5

Se disolvió 2-(2-cloroetoxi)etanol (68,5 g, 0,550 mol) en cloruro de metileno (600 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadieron gota a gota trietilamina (115 ml, 0,825 mol) y cloruro de metanosulfonilo (46,8 ml, 0,605 mol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite.

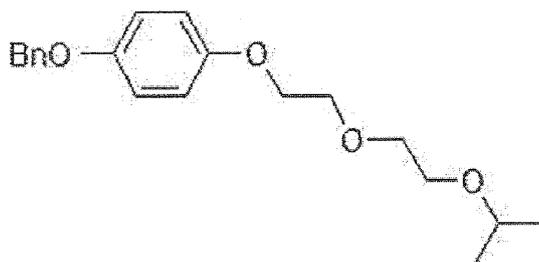
10

En una atmósfera de nitrógeno, a isopropanol anhidro (132 g, 2,20 mol) se le añadió por separado sodio (12,6 g, 0,550 mol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El aceite obtenido anteriormente se añadió gota a gota, y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió ácido cítrico al 10 % en agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se destiló (20 mmHg) y una fracción de 62 °C a 73 °C se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (20,9 g, rendimiento del 23 %).

15

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,17 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,57-3,67 (7H, m), 3,75-3,80 (2H, m).

(33b) 4-benciloxi-[2-(3-isopropoxietoxi)etoxi]benceno



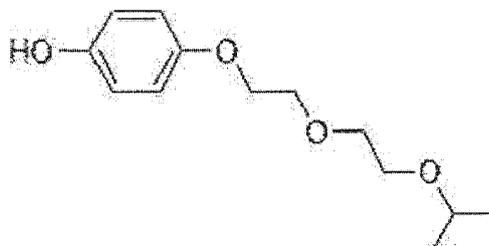
20

Se disolvió 4-benciloxifenol (3,85 g, 19,2 mol) en dimetilformamida (80 ml), se añadieron 2-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]propano (2,74 g, 16,4 mmol) producido en el Ejemplo 33 (33a) y carbonato potásico (4,53 g, 32,8 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 8:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (1,95 g, rendimiento del 36 %).

25

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,56-3,63 (3H, m), 3,66-3,71 (2H, m), 3,80-3,86 (2H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 5,00 (2H, s), 6,81-6,92 (4H, m), 7,27-7,45 (5H, m).

(33c) 4-[2-(2-isopropoxietoxi)etoxi]fenol



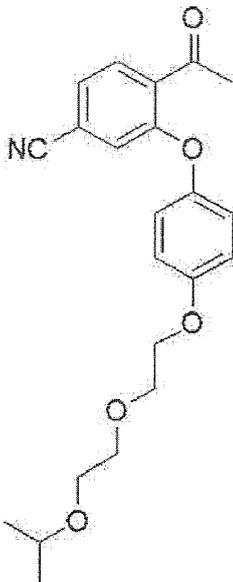
30

Usando 4-benciloxi-[2-(3-isopropoxietoxi)etoxi]benceno (1,95 g, 5,90 mmol) producido en el Ejemplo 33 (33b), y mediante el método usado en el Ejemplo 14 (14b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (1,36 g, rendimiento del 96 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,17 (6H, d, J=6,1 Hz), 3,59-3,65 (3H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,79-3,85 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 6,70-6,80 (4H, m).

35

(33d) 4-acetil-3-{4-[2-(2-isopropoxietoxi) etoxi]fenoxi}benzonitrilo

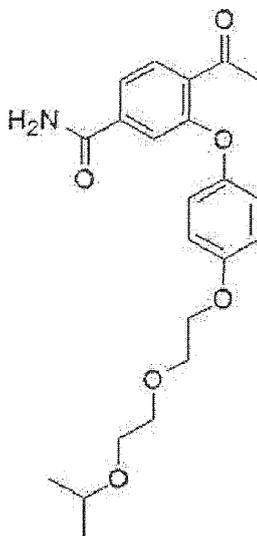


5

Usando 4-[2-(2-isopropoxietoxi)etoxi]fenol (1,36 g, 5,66 mol) producido en el Ejemplo 33 (33c) y 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo (1,02 g, 6,23 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28b), y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (1,83 g, rendimiento del 84 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,17 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,70 (3H, s), 3,58-3,66 (3H, m), 3,69-3,75 (2H, m), 3,86-3,93 (2H, m), 4,13-4,19 (2H, m), 6,98 (4H, m), 7,01 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

(33e) 4-acetil-3-{4-[2-(2-isopropoxietoxi) etoxi]fenoxi}benzamida



10

Usando 4-acetil-3-{4-[2-(2-isopropoxietoxi)etoxi]fenoxi}benzonitrilo (1,83 g, 4,77 mmol) producido en el Ejemplo 33 (33d), y mediante un método similar al del Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,53 g, rendimiento del 80 %).

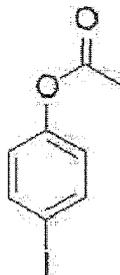
15

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1,06 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,58 (3H, s), 3,45-3,60 (5H, m), 3,70-3,78 (2H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 6,96-7,10 (4H, m), 7,28 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,45-7,55 (1H, a), 7,62 (1H, dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,00-8,10 (1H, a). MS (ESI) m/z : 400 (M-H).

<Ejemplo 34>

4-acetil-3-{4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi) propenil]fenoxi}benzamida

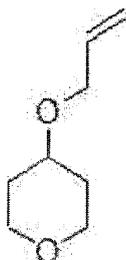
(35a) Acetato de 4-yodofenilo



Se disolvió 4-iodofenol (3,00 g, 13,6 mmol) en piridina (15 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió anhídrido acético (1,42 ml, 15,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua, ácido cítrico al 10 % en agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (3,56 g, rendimiento del 100 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,29 (3H, s), 6,83-6,88 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m).

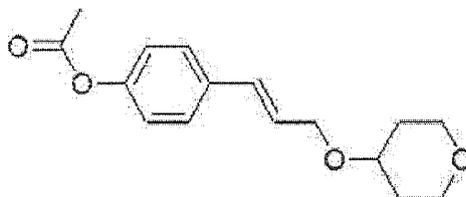
(34b) 4-aliloxitetrahidropiran



Se disolvió tetrahidropiran-4-ol (2,00 g, 19,6 mmol) en dimetilformamida (40 ml), se añadió hidruro sódico (P = 60 %) (940 mg, 23,5 mmol) por separado a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió bromuro de alilo (1,66 ml, 19,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (1,26 g, rendimiento del 45 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,56-1,66 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 3,39-3,48 (2H, m), 3,49-3,57 (1H, m), 3,91-3,99 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 5,14-5,21 (1H, m), 5,25-5,33 (1H, m), 5,87-5,99 (1H, m).

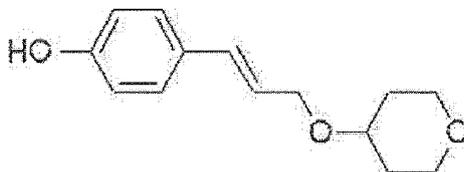
(34c) acetato de 4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propenil]fenilo



Se disolvieron acetato de 4-yodofenilo (1,92 g, 7,33 mmol) producido en el Ejemplo 34 (34a) y 4-aliloxitetrahidropirano (1,04 g, 7,31 mmol) producido en el Ejemplo 34 (34b) en dimetilformamida (30 ml), se añadieron acetato de paladio (247 mg, 1,10 mmol), trifenilfosfina (577 mg, 2,20 mmol) y acetato de plata (3,67 g, 22,0 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 23 h. La mezcla se dejó enfriar, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (0,46 g, rendimiento del 23 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,58-1,68 (2H, m),1,88-1,98 (2H, m),2,29 (3H, s),3,40-3,49 (2H, m),3,54-3,63 (1H, m),3,92-4,00 (2H, m),4,16-4,21 (2H, m),6,25 (1H, dt, $J=15,9$, 5,8 Hz),6,59 (1H, d, $J=15,9$ Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m).

(34d) 4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propenil]fenol



5

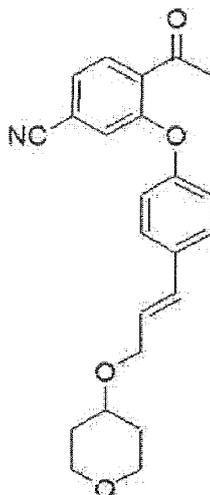
Se disolvió acetato de 4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propenil]fenilo (0,46 g, 1,7 mmol) producido en el Ejemplo 34 (34c) en metanol (15 ml), se añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (5,0 ml, 5,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó metanol a presión reducida, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 6,0 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (0,29 g, rendimiento del 74 %).

10

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,60-1,70 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m),3,42-3,51 (2H, m),3,57-3,65 (1H, m),3,95-4,02 (2H, m),4,15-4,19 (2H, m),6,14 (1H, dt, $J=15,6$, 6,3 Hz),6,53 (1H, d, $J=15,6$ Hz),6,74-6,79 (2H, m),7,23-7,28 (2H, m).

15

(34e) 4-acetil-3-[4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi) propenil]fenoxi]benzonitrilo

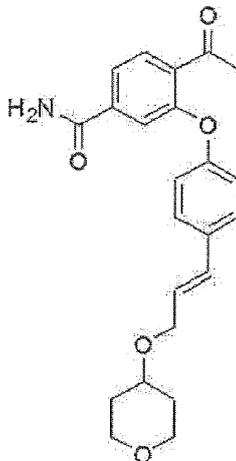


Usando 4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propenil]fenol (0,29 g, 1,1 mmol) producido en el Ejemplo 34 (34d) y 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo (206 mg, 1,05 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28b), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (396 mg, rendimiento del 100 %).

20

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ :1,60-1,71 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m),2,68 (3H, s),3,42-3,50 (2H, m),3,56-3,65 (1H, m), 3,94-4,02 (2H, m),4,19-4,24 (2H, m),6,29 (1H, dt, $J=15,9$, 5,8 Hz),6,63 (1H, d, $J=15,9$ Hz),6,97-7,03 (2H, m),7,11 (1H, d, $J=1,4$ Hz),7,41 (1H, dd, $J=8,0$, 1,4 Hz),7,43-7,48 (2H, m),7,86 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

(34f) 4-acetil-3-{4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi) propenil]fenoxi}benzamida



Usando 4-acetil-3-{4-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propenil]fenoxi}benzonitrilo (390 mg, 1,03 mmol) producido en el Ejemplo 34 (34e), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (300 mg, rendimiento del 73 %).

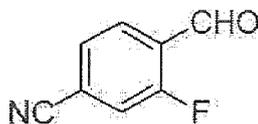
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,62-1,71 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,66 (3H, s), 3,42-3,51 (2H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,94-4,02 (2H, m), 4,18-4,23 (2H, m), 5,60-6,20 (2H, a), 6,25 (1H, dt, $J=16,1$, 5,8 Hz), 6,63 (1H, d, $J=16,1$ Hz), 6,95-7,01 (2H, m), 7,38 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,49 (1H, dd, $J=8,0$, 1,5 Hz), 7,87 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 394 (M-H) $^-$.

<Ejemplo 35>

4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida

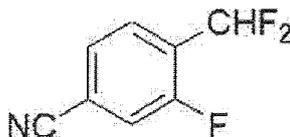
(35a) 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo



Se disolvió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,00 g, 14,8 mmol) en dimetilformamida (12 ml), se añadió cianuro de cobre (1,45 g, 16,2 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 150 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar, a la mezcla de reacción se le añadió una solución (12 ml) de cloruro de hierro (III) (2,64 g) en ácido clorhídrico 2,0 M y agua (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en acetato de etilo/tetrahidrofurano (2:1) (60 ml), se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color pardo (1,54 g, rendimiento del 70 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,53 (1H, dd, $J=9,5$, 1,0 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 8,00 (1H, dd, $J=8,1$, 6,8 Hz), 10,40 (1H, s).

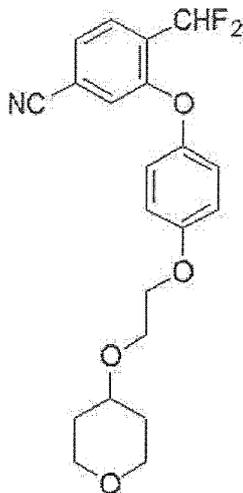
(35b) 4-difluorometil-3-fluorobenzonitrilo



Se disolvió 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (1,53 g, 10,3 mmol) producido en el Ejemplo 35 (35a) en cloruro de metileno (20 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió gota a gota una solución (6 ml) de trifluoruro de N,N-dietilazufre (1,82 g, 11,3 mmol) en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado para ajustar el pH a 8-9 y, después de la separación, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:0 \rightarrow 7:3, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,40 g, rendimiento del 80 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6,91 (1H, t, $J=54,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J=9,3$, 1,2 Hz), 7,58 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,72-7,77 (1H, m).

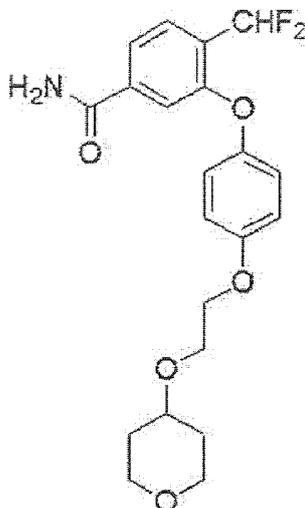
(35c) 4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}benzonitrilo



5 Usando 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenol (835 mg, 3,51 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32b) y 4-difluorometil-3-fluorobenzonitrilo (600 mg, 3,51 mmol) producido en el Ejemplo 35 (35b), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,2 g, rendimiento del 88 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,58-2,04 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,83-3,87 (2H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 4,10-4,17 (2H, m), 6,92-7,22 (6H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,72-7,76 (1H, m).

10 (35d) 4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida



Usando 4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzonitrilo (1,18 g, 3,28 mmol) producido en el Ejemplo 35 (35c), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,06 g, rendimiento del 86 %).

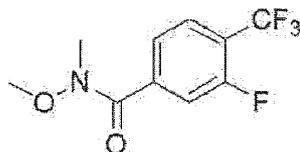
15 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1,34-1,45 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,99-3,36 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,72-3,84 (4H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 6,98-7,07 (4H, m), 7,11-7,41 (2H, m), 7,48-7,56 (1H, a), 7,64-7,72 (2H, m), 8,03-8,12 (1H, a).

MS (ESI) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 36>

1-(3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}-4-trifluorometilfenil)etanona

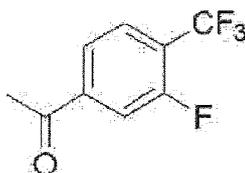
(36a) 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-trifluorometilbenzamida



Usando ácido 3-fluoro-4-trifluorometilbenzoico (3,00 g, 14,4 mmol) y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28a), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (3,51 g, 97 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,38 (3H, s), 3,55 (3H, s), 7,50-7,59 (2H, m), 7,63-7,68 (1H, m).

(36b) 1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)etanona

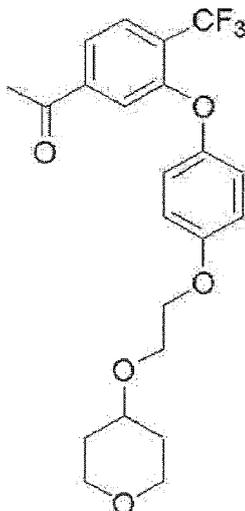


Usando 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-trifluorometilbenzamida (3,50 g, 13,9 mmol) producida en el Ejemplo 36 (36a), y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (3,05 g, 100 %).

10

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,64 (3H, s), 7,70-7,78 (2H, m), 7,79-7,83 (1H, m).

(36c) 1-(3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}-4-trifluorometilfenil)etanona



15

Usando 1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)etanona (606 mg, 2,94 mmol) producida en el Ejemplo 36 (36b) y 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenol (500 mg, 2,10 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32b), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (162 mg, rendimiento del 18 %).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1,36-1,47 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,29-3,37 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 4,09-4,13 (2H, m), 7,01-7,09 (4H, m), 7,27 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,93 (1H, d, $J=8,3$ Hz).

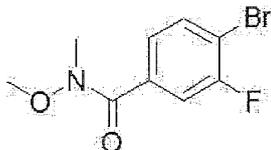
20

MS (ESI) m/z : 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 37>

4-acetil-2-[4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi]benzonitrilo

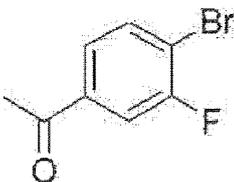
(37a) 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida



Usando ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (3,00 g, 13,7 mmol) y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28a), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido (3,59 g, rendimiento del 100 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,36 (3H, s), 3,54 (3H, s), 7,40 (1H, dd, $J=8,2, 1,9$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=9,0, 1,9$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=8,2, 6,8$ Hz).

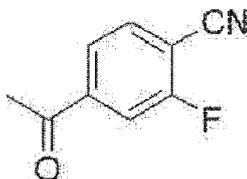
(37b) 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona



10 Usando 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (3,59 g, 13,7 mmol) producida en el Ejemplo 37 (37a), y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28b), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,49 g, rendimiento del 84 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,59 (3H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,64-7,73 (2H, m).

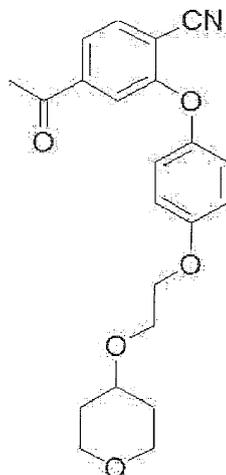
(37c) 4-acetil-2-fluorobenzonitrilo



15 Usando 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (2,49 g, 11,5 mmol) producida en el Ejemplo 37 (37b), y mediante el método usado en el Ejemplo 29 (29c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,59 g, rendimiento del 85 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,64 (3H, s), 7,73-7,80 (2H, m), 7,82 (1H, dd, $J=7,8, 1,4$ Hz).

(37d) 4-acetil-2-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}benzonitrilo



20

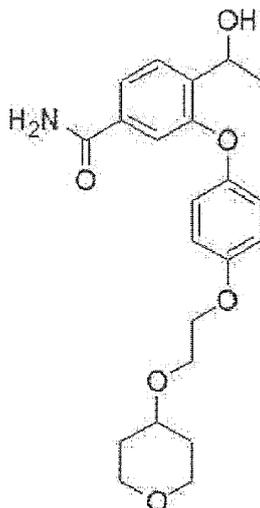
Usando 4-acetil-2-fluorobenzonitrilo (548 mg, 3,36 mmol) producido en el Ejemplo 37 (37c) y 4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenol (800 mg, 3,36 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32b), y mediante el método usado en el Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (710 mg, rendimiento del 55 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,36-1,47 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,28-3,38 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 4,09-4,16 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,12-7,20 (3H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 382 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 38>

5 4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida



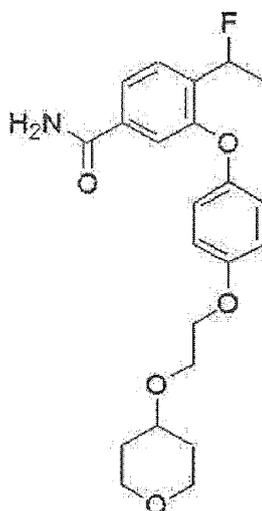
10 Se disolvió 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida (50 mg, 0,13 mmol) producida en el Ejemplo 32 (32f) en metanol (1 ml), se añadió borohidruro sódico (6 mg, 0,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:0 \rightarrow 94:6, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se pulverizó con *tert*-butil metil éter y se recogió por filtración. El polvo obtenido se disolvió con calentamiento en acetato de etilo:*tert*-butil metil éter (3:1) (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 30 min, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (30 mg, rendimiento del 60 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,32 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,31-3,37 (2H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,03-4,11 (2H, m), 5,01-5,10 (1H, m), 5,25 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 6,90-7,01 (4H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, a), 7,57-7,64 (2H, m), 7,87-7,94 (1H, a).

20 MS (ESI) m/z : 402 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 39>

4-(1-fluoroetil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi) etoxi]fenoxi}benzamida



Se disolvió 4-(1-hidroxietil)-3-[4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi]benzamida (900 mg, 2,25 mmol) producida en el Ejemplo 38 en cloroformo (1 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (0,89 ml, 6,75 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:3 → 0:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto (610 mg, rendimiento del 67 %).

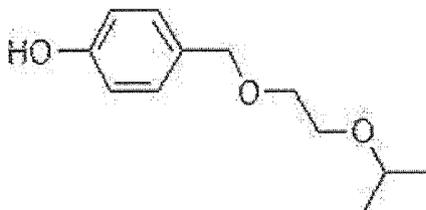
El polvo obtenido (610 mg) se disolvió con calentamiento en *tert*-butil metil éter (3 ml) y acetato de etilo (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min mientras se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (378 mg, rendimiento del 62 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,34-1,46 (2H, m), 1,62 (3H, dd, J=24, 6,3 Hz), 1,82-1,91 (2H, m), 3,30-3,37 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,75 (2H, t, J=4,4 Hz), 3,77-3,84 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=4,4 Hz), 5,92-6,11 (1H, m), 6,98-7,02 (4H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,36-7,45 (1H, a), 7,52-7,57 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,94-8,02 (1H, a).

MS (ESI) m/z: 404 (M+H) $^+$.

<Ejemplo 40>

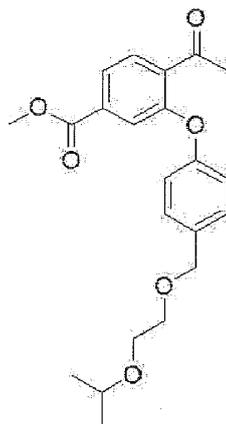
4-acetil-3-[4-(2-isopropoxietoximetil) fenoxi] benzamida (40a) 4-(2-isopropoxietoximetil) fenol



A 4-hidroximetilfenol (1,63 g, 13,1 mmol) se le añadieron 2-isopropoxietanol (6,84 g, 65,6 mmol), trifluorometanosulfonato de iterbio (III) n-hidrato (163 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (2,65 g, P = 70 %, rendimiento del 67 %).

^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,15-1,21 (6H, m), 3,58-3,68 (5H, m), 4,47 (2H, s), 5,48-5,55 (1H, a), 6,75-6,77 (2H, m), 7,17-7,19 (2H, m).

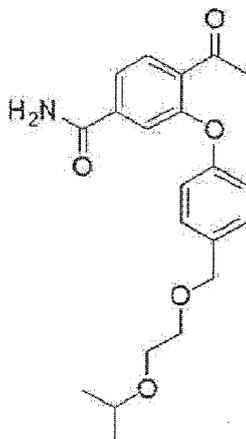
(40b) 4-acetil-3-[4-(2-isopropoxietoximetil) fenoxi] benzoato de metilo



Usando 4-(2-isopropoxietoximetil)fenol (P = 70 %) (1,16 g, 3,85 mmol) producido en el Ejemplo 40 (40a) y 4-acetil-3-fluorobenzoato de metilo (630 mg, 3,21 mmol) producido en el Ejemplo 32 (32d), y mediante un método similar al del Ejemplo 28 (28c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (810 mg, rendimiento del 65 %).

^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,18 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,66 (3H, s), 3,56-3,75 (5H, m), 3,87 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,99-7,01 (2H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,56 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,78-7,89 (2H, m).

(40c) 4-acetil-3-[4-(2-isopropoxietoximetil)fenoxi]benzamida



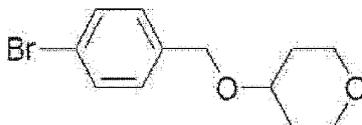
5 Usando 4-acetil-3-[4-(2-isopropoxietoximetil)fenoxi]benzoato de metilo (810 mg, 2,10 mmol) producido en el Ejemplo 40 (40b), y mediante un método similar al del Ejemplo 6 (6e), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (370 mg, rendimiento del 51 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,18 (6H, d, $J=6,1$ Hz), 2,67 (3H, s), 3,60-3,72 (5H, m), 4,57 (2H, s), 5,45-6,25 (2H, a), 6,99-7,01 (2H, m), 7,37-7,39 (3H, m), 7,50 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 370 (M-H).

<Ejemplo 41>

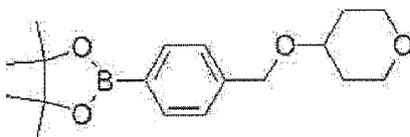
10 4-acetil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzamida (41a) 4-(4-bromobenciloxi)tetrahidropiran



15 Se disolvió tetrahidropiran-4-ol (2,04 g, 20,0 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y, en refrigeración con hielo, se añadió hidruro sódico ($P = 60\%$) (960 mg, 24,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió lentamente gota a gota una solución (10 ml) de 1-bromo-4-bromometilbenceno (7,50 g, 30,0 mmol) en dimetilformamida, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:1 \rightarrow 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (3,95 g, rendimiento del 73 %).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,59-1,72 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,53-3,63 (1H, m), 3,92-4,01 (2H, m), 4,51 (2H, s), 7,20-7,26 (2H, m), 7,44-7,50 (2H, m).

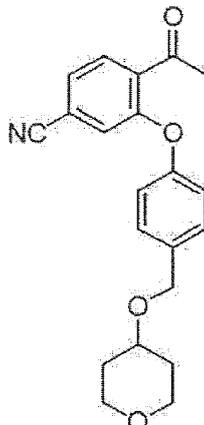
(41b) 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benciloxi]tetrahidropiran



25 Se disolvió 4-(4-bromobenciloxi)tetrahidropirano (3,95 g, 14,6 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41a) en 1,4-dioxano (50 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (4,07 g, 16,0 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (512 mg, 0,730 mmol) y acetato potásico (5,02 g, 51,1 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 \rightarrow 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro (3,90 g, rendimiento del 84 %).

30

(41c) 4-acetil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzonitrilo

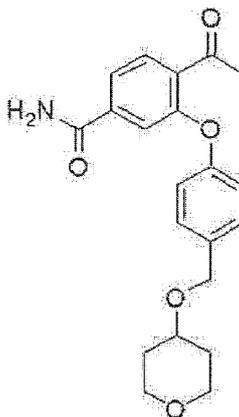


5 Se disolvió 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benciloxi]tetrahidropirano (400 mg, 1,26 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41b) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron hidróxido sódico acuoso 5,0 M (0,75 ml, 3,8 mmol) y peróxido de hidrógeno 9,79 M en agua (0,39 ml, 3,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6,0 M, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida.

10 El residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (5 ml), se añadieron 4-acetil-3-fluorobenzonitrilo (206 mg, 1,26 mmol) producido en el Ejemplo 28 (28b) y carbonato potásico (348 mg, 2,52 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1 → 1:1, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (315 mg, rendimiento del 71 %).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,62-1,75 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,42-3,52 (2H, m), 3,59-3,69 (1H, m), 3,94-4,04 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,01-7,06 (2H, m), 7,10 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J=1,2, 8,0 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,86 (1H, d, J=8,0 Hz).

(41d) 4-acetil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzamida



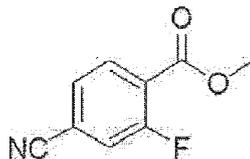
20 Usando 4-acetil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzonitrilo (315 mg, 0,896 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41c), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (292 mg, rendimiento del 88 %).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,42-1,55 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,57 (3H, s), 3,30-3,38 (2H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,77-3,87 (2H, m), 4,52 (2H, s), 7,03-7,09 (2H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,67-7,74 (1H, m), 7,77 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,10 (1H, s). MS (ESI) m/z: 392 (M+Na)⁺.

<Ejemplo 42>

4-fluorometil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzamida

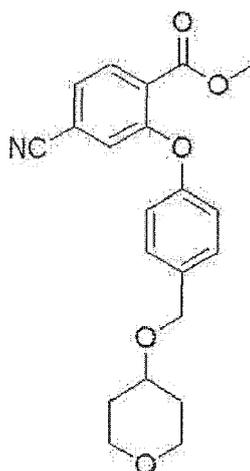
(42a) 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo



Se disolvió ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (5,15 g, 31,2 mol) en dimetilformamida (50 ml), se añadieron carbonato potásico (6,47 g, 46,8 mmol) y yoduro de metilo (3,88 ml, 62,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (1,70 g, rendimiento del 30 %).

^1H RMN (CHCl_3 , 400 MHz) δ : 3,97 (3H, s), 7,48 (1H, dd, $J=9,8$, 1,5 Hz), 7,52 (1H, dd, $J=8,1$, 1,5 Hz), 8,05 (1H, dd, $J=8,1$, 7,3 Hz).

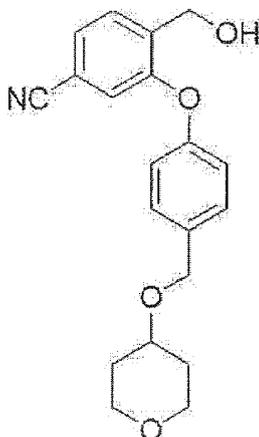
(42b) 4-ciano-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi] benzoato de metilo



Usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benciloxi]tetrahidropirano (3,13 g, 9,85 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41b) y 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (1,68 g, 9,38 mmol) producido en el Ejemplo 42 (42a), y mediante el método usado en el Ejemplo 41 (41c), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,57 g, rendimiento del 75 %).

^1H RMN (CHCl_3 , 400 MHz) δ : 1,62-1,78 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,92-4,05 (2H, m), 4,57 (2H, s), 6,98-7,00 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,38-7,41 (3H, m), 7,94 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

(42c) 4-hidroximetil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzonitrilo

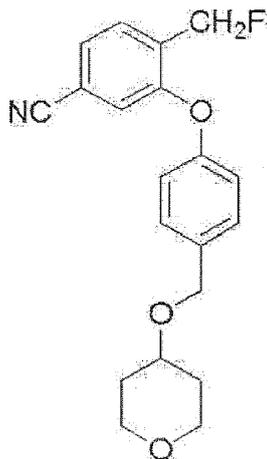


Se disolvió 4-ciano-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzoato de metilo (180 mg, 0,490 mmol) producido en el Ejemplo 42 (42b) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió una solución 3,0 M de borohidruro de litio/tetrahidrofurano (0,24

ml, 0,72 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 → 1:4, V/V). El disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (140 mg, rendimiento del 84 %).

^1H RMN (CHCl_3 , 400 MHz) δ : 1,63-1,76 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,20-2,40 (1H, a), 3,42-3,52 (2H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 3,92-4,03 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,84 (2H, d, $J=4,4$ Hz), 6,97-7,00 (3H, m), 7,37-7,39 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J=7,8$ Hz).

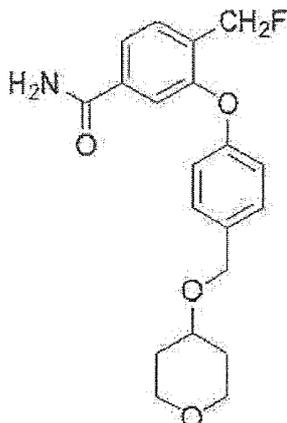
(42d) 4-fluorometil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzonitrilo



Usando 4-hidroximetil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzonitrilo (140 mg, 0,413 mmol) producido en el Ejemplo 42 (42c), y mediante un método similar al del Ejemplo 39, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (60 mg, rendimiento del 43 %).

^1H RMN (CHCl_3 , 400 MHz) δ : 1,61-1,75 (2H, m), 1,91-2,03 (2H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 4,57 (2H, s), 5,59 (2H, d, $J=47$ Hz), 6,98-7,01 (3H, m), 7,39-7,42 (3H, m), 7,60 (1H, d, $J=7,8$ Hz).

(42e) 4-fluorometil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzamida



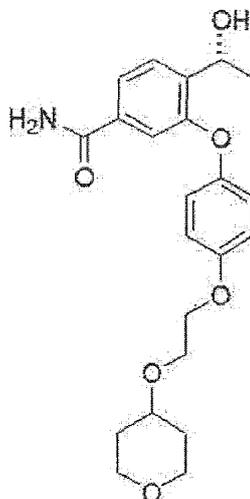
Usando 4-fluorometil-3-[4-(tetrahidropiran-4-iloximetil)fenoxi]benzonitrilo (1,17 g, 3,43 mmol) producido en el Ejemplo 42 (42d), y mediante el método usado en el Ejemplo 22 (22i), el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (720 mg, rendimiento del 72 %).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1,39-1,50 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,29-3,35 (2H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,50 (2H, s), 5,51 (2H, d, $J=47$ Hz), 6,98-7,00 (2H, m), 7,33-7,38 (3H, m), 7,40-7,46 (1H, a), 7,59 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,00-8,05 (1H, a).

MS (ESI) m/z : 358 (M-H).

<Ejemplo 43>

(R)-4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida



5 Se disolvió una solución de (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina/tetrahidrofurano (833 mg, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), se añadió dimetilsulfuro-borano (0,238 ml, 2,50 mmol) y, en refrigeración con hielo, se añadió gota a gota una solución (30 ml) de 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida (1,00 g, 2,50 mmol) producida en el Ejemplo 32 (32f) en tetrahidrofurano anhidro durante 20 min, y después, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 10:0 → 9:1, V/V), y el disolvente de la fracción objeto se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió con calentamiento en acetato de etilo-*terc*-butil metil éter (1:1) (20 ml), y la mezcla se agitó mientras se dejó enfriar. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto objeto en forma de un polvo de color blanco (1,0 g, rendimiento del 100 %).

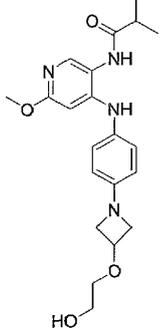
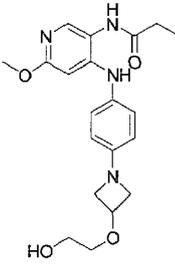
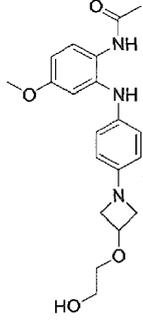
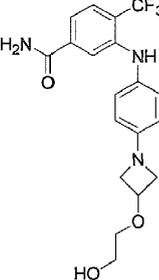
15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,32 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,31-3,37 (2H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,03-4,11 (2H, m), 5,01-5,10 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=4,4 Hz), 6,90-7,01 (4H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, a), 7,57-7,64 (2H, m), 7,87-7,94 (1H, a).

MS (ESI) m/z: 402 (M+H) $^+$.

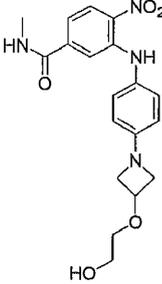
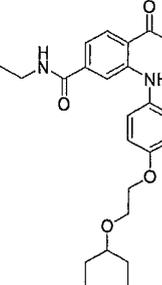
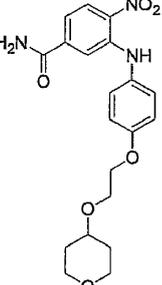
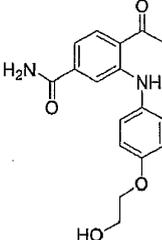
Los Ejemplos 44-99 mostrados en las siguientes Tablas se produjeron mediante métodos similares a los de los Ejemplos 1-43.

20

[Tabla 1-1]

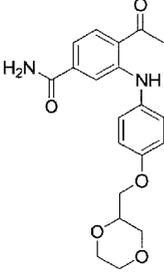
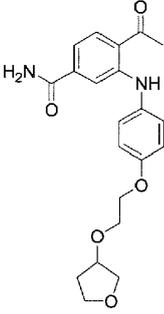
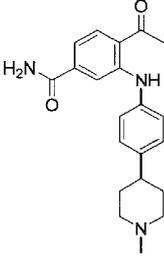
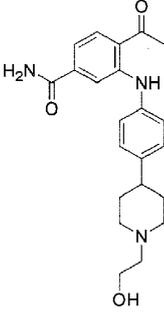
Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 44		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{) } \delta$: 1,30 (6H, d), 2,57-2,68 (1H, m), 3,55-3,60 (2H, m), 3,70-3,85 (7H, m), 4,08-4,18 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 6,05-6,18 (1H, m), 6,35-6,50 (3H, m), 6,97-7,10 (3H, m), 7,75-7,82 (1H, m). MS (ESI) m/z: 401 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 45		$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{) } \delta$: 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,36 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,41-3,44 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,57-3,60 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,04-4,07 (2H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,65-4,68 (1H, m), 5,90 (1H, s), 6,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,97 (1H, s). MS (ESI) m/z: 387 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 46		$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{) } \delta$: 2,01 (3H, s), 3,39-3,46 (2H, m), 3,47-3,58 (4H, m), 3,61 (3H, s), 3,95-4,06 (2H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,62-4,70 (1H, a), 6,28 (1H, d), 6,36-6,48 (3H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,11 (1H, s). MS (ESI) m/z: 372 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 47		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{) } \delta$: 1,63-1,87 (1H, a), 3,55-3,62 (2H, m), 3,73-3,83 (4H, m), 4,11-4,20 (2H, m), 4,45-4,54 (1H, m), 5,53-5,70 (1H, a), 5,86-5,97 (1H, a), 6,01 (1H, s), 6,45-6,54 (2H, m), 7,03-7,14 (3H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=8,2 Hz). MS (ESI) m/z: 396 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-2]

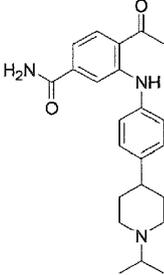
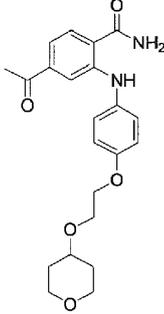
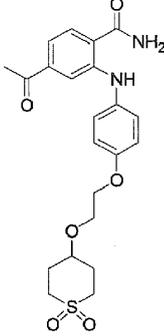
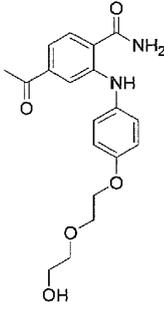
Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 48 *		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 2,71 (3H, J = 4,6 Hz), 3,41-3,47 (2H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 4,06-4,15 (2H, m), 4,41-4,50 (1H, m), 4,63-4,70 (1H, m), 6,48-6,56 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48-8,58 (1H, m), 9,37 (1H, s). MS (ESI) m/z: 387 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 49		¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60-1,70 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,38-3,50 (4H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 3,80-3,87 (2H, m), 3,94-3,99 (2H, m), 4,10-4,17 (2H, m), 5,90-6,00 (1H, a), 6,92-6,95 (3H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,40 (1H, s). MS (ESI) m/z: 427 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 50 *		¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 1,60-1,71 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 3,81-3,89 (2H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 5,55-5,78 (1H, a), 5,87-6,08 (1H, a), 6,95-7,03 (3H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,41 (1H, s). MS (ESI) m/z: 402 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 51		¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 2,00-2,10 (1H, a), 2,66 (3H, s), 3,94-4,04 (2H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 5,44-5,66 (1H, a), 5,84-6,02 (1H, a), 6,91-6,98 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,13-7,22 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,39 (1H, s). MS (ESI) m/z: 315 (M+H) ⁺ .

*no según la invención

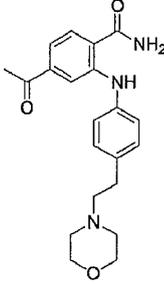
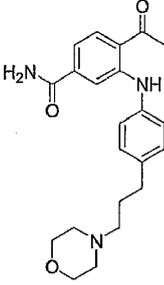
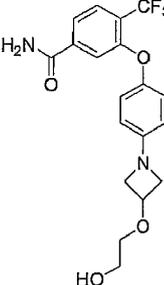
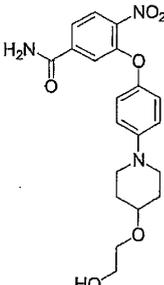
[Tabla 1-3]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 52		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2,67 (3H, s), 3,65-4,05 (9H, m), 5,40-5,65 (1H, a), 5,80-6,05 (1H, a), 6,92-6,94 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,39 (1H, s). MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 53		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,98-2,08 (2H, m), 2,66 (3H, s), 3,75-3,95 (6H, m), 4,13 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,21-4,27 (1H, m), 5,50-6,20 (2H, a), 6,89-6,96 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,38 (1H, s). MS (ESI) m/z: 383 (M-H) ⁻ .
Ejemplo 54		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,60-1,79 (4H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,40-2,49 (1H, m), 2,74-2,86 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,83-2,91 (2H, m), 7,17-7,22 (3H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,45-7,52 (1H, a), 7,63 (1H, s), 7,97-8,06 (2H, m), 10,36 (1H, s). MS (ESI) m/z: 352 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 55		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,59-1,79 (4H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,40-2,54 (3H, m), 2,64 (3H, s), 2,95-3,03 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 4,36-4,45 (1H, a), 7,17-7,22 (3H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, a), 7,63 (1H, s), 7,97-8,07 (2H, m), 10,35 (1H, s). MS (ESI) m/z: 382 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-4]

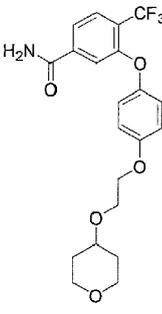
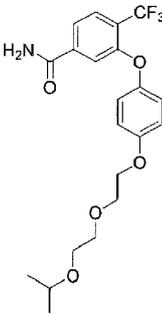
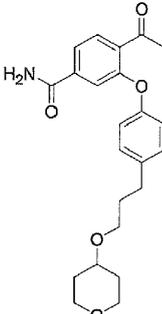
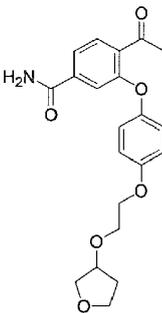
Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 56		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,54-1,66 (4H, m), 1,73-1,82 (4H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,71 (1H, septet, J = 6,6 Hz), 2,84-2,92 (2H, m), 7,16-7,21 (3H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,44-7,51 (1H, a), 7,63 (1H, s), 7,96-8,07. (2H, m), 10,35 (1H, s). MS (ESI) m/z: 380 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 57		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,61-1,72 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,40-3,52 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,40-6,30 (2H, a), 6,90-6,98 (2H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,39 (1H, s). MS (ESI) m/z: 399 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 58		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2,17-2,29 (2H, m), 2,32-2,42 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,82-2,93 (2H, m), 3,30-3,43 (2H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 5,50-6,10 (2H, a), 6,88-6,94 (2H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,40 (1H, s). MS (ESI) m/z: 447 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 59		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2,16-2,30 (1H, a), 2,48 (3H, s), 3,66-3,73 (2H, m), 3,75-3,82 (2H, m), 3,86-3,93 (2H, m), 4,12-4,20 (2H, m), 5,50-6,20 (2H, a), 6,90-6,97 (2H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,39 (1H, s). MS (ESI) m/z: 359 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-5]

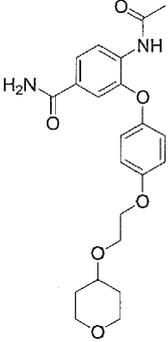
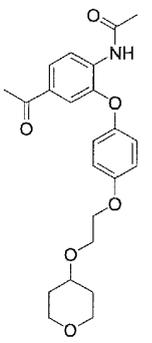
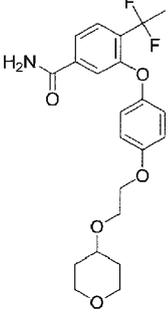
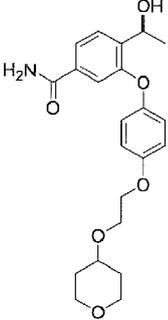
Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 60		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2,51 (3H, s), 2,52-2,74 (6H, m), 2,78-2,91 (2H, m), 3,76-3,86 (4H, m), 5,40-6,30 (2H, a), 7,12-7,22 (4H, m), 7,24 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,48 (1H, s). MS (ESI) m/z: 368 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 61		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,77-1,88 (2H, m), 2,33-2,42 (2H, m), 2,42-2,50 (4H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,72 (4H, t, J = 4,6 Hz), 5,40-5,70 (1H, a), 5,80-6,10 (1H, a), 7,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,12-7,21 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,50 (1H, s). MS (ESI) m/z: 382 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 62		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 3,41-3,45 (2H, m), 3,49-3,54 (2H, m), 3,62 (2H, dd, J = 8,1, 4,4 Hz), 4,07 (2H, dd, J = 8,1, 6,6 Hz), 4,40-4,46 (1H, m), 4,67 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,48-6,53 (2H, m), 6,94-6,99 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,57-7,62 (1H, a), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,12-8,17 (1H, a). MS (ESI) m/z: 397 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 63 *		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,49-1,60 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,43-3,53 (7H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,01 (4H, s), 7,41 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,65-7,71 (1H, a), 7,70 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18-8,23 (1H, a). MS (ESI) m/z: 402 (M+H) ⁺ .

*no según la invención

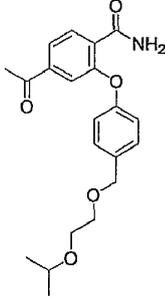
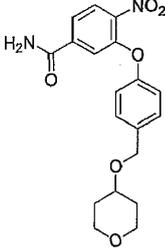
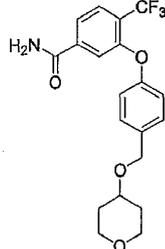
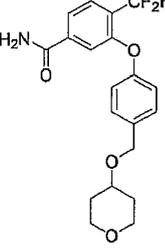
[Tabla 1-6]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 64		<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,46 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 4,08-4,12 (2H, m), 7,00-7,07 (4H, m), 7,33 (1H, s), 7,58-7,64 (1H, a), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,13-8,19 (1H, a).</p> <p>MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.</p>
Ejemplo 65		<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,06 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,47-3,57 (5H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 4,08-4,10 (2H, m), 6,99-7,05 (4H, m), 7,33 (1H, s), 7,55-7,64 (1H, a), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,13-8,20 (1H, a).</p> <p>MS (ESI) m/z: 426 (M-H)⁻.</p>
Ejemplo 66		<p>¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,52-1,69 (2H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 2,67 (3H, s), 2,71 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,39-3,52 (5H, m), 3,90-3,98 (2H, m), 5,60-6,30 (2H, a), 6,92-6,98 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,1 Hz).</p> <p>MS (ESI) m/z: 398 (M+H)⁺.</p>
Ejemplo 67		<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,85-2,01 (2H, m), 2,60 (3H, s), 3,64-3,77 (6H, m), 4,07-4,12 (2H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 7,00-7,03 (2H, m), 7,06-7,08 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,50-7,58 (1H, a), 7,63 (1H, d, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,05-8,12 (1H, a).</p> <p>MS (ESI) m/z: 386 (M+H)⁺.</p>

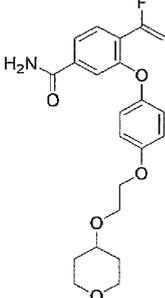
[Tabla 1-8]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 72		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,35-1,46 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,11 (3H, s), 3,29-3,37 (2H, m), 3,51-3,61 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,97-7,04 (4H, m), 7,21-7,31 (1H, a), 7,23 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,84-7,93 (1H, a), 8,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,62-9,69 (1H, a). MS (ESI) m/z: 415 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 73		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,35-1,46 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,30-3,38 (2H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,74-3,85 (4H, m), 3,80 (2H, dt, J = 11,5, 4,4 Hz), 4,09 (2H, t, J = 4,7 Hz), 6,98-7,08 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,76 (1H, s). MS (ESI) m/z: 414 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 74		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,34-1,47 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,06 (3H, t, J = 19,0 Hz), 3,30-3,37 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,76 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,77-3,84 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 4,4 Hz), 6,98-7,03 (4H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,45-7,53 (1H, a), 7,61-7,68 (2H, m), 8,02-8,11 (1H, a). MS (ESI) m/z: 422 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 75		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,32 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,31-3,37 (2H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,03-4,11 (2H, m), 5,01-5,10 (1H, m), 5,25 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,90-7,01 (4H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, a), 7,57-7,64 (2H, m), 7,87-7,94 (1H, a). MS (ESI) m/z: 402 (M+H) ⁺ .

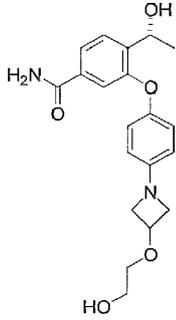
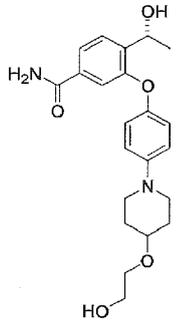
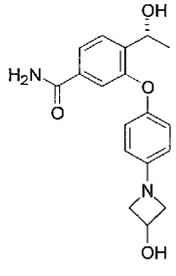
[Tabla 1-10]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 80		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1,18 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,53 (3H, s), 3,58-3,69 (5H, m), 4,59 (2H, s), 5,85-5,95 (1H, a), 7,00-7,08 (2H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,55-7,65 (1H, a), 7,71 (1H, dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J=8,2$ Hz). MS (ESI) m/z: 394 (M+Na) ⁺ .
Ejemplo 81 *		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 1,41-1,52 (2H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 3,82 (2H, dt, $J = 11,7, 4,2$ Hz), 4,53 (2H, s), 7,07-7,12 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,69-7,75 (1H, a), 7,79 (1H, dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,21-8,26 (1H, a). MS (ESI) m/z: 395 (M+Na) ⁺ .
Ejemplo 82		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 1,41-1,52 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 3,56-3,63 (1H, m), 3,82 (2H, dt, $J = 11,7, 4,4$ Hz), 4,53 (2H, s), 7,04-7,08 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,59-7,65 (1H, a), 7,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,14-8,20 (1H, a). MS (ESI) m/z: 394 (M-H) ⁻ .
Ejemplo 83		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 1,41-1,52 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 3,82 (2H, dt, $J = 11,7, 4,4$ Hz), 4,53 (2H, s), 7,03-7,08 (2H, m), 7,24 (1H, t, $J = 54,4$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,37-7,42 (2H, m), 7,50-7,56 (1H, a), 7,74 (2H, s), 8,06-8,13 (1H, a). MS (ESI) m/z: 376 (M-H) ⁻ .

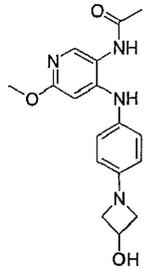
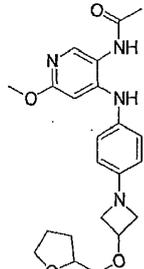
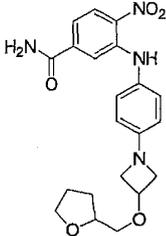
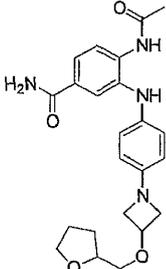
*no según la invención

Ejemplo 84		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 1,35-1,45 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 3,26-3,35 (2H, m), 3,48-3,58 (1H, m), 3,72-3,84 (4H, m), 4,02-4,12 (2H, m), 5,20 (1H, dd, $J=20,7, 2,9$ Hz), 5,46 (1H, dd, $J=53,4, 2,9$ Hz), 6,99 (4H, s), 7,30 (1H, s), 7,42-7,51 (1H, a), 7,60-7,69 (2H, m), 8,00-8,09 (1H, a). MS (ESI) m/z: 402 (M+H) ⁺ .
------------	---	--

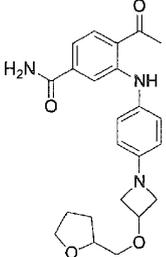
[Tabla 1-11]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 85		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{) } \delta$: 1,32 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,41 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,47-3,53 (2H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,03-5,10 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,6 Hz), 6,43-6,49 (2H, m), 6,82-6,88 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,21-7,31 (1H, a), 7,56 (2H, s), 7,81-7,91 (1H, a). MS (ESI) m/z: 373 (M+H) ⁺
Ejemplo 86		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{) } \delta$: 1,33 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 3,40-3,53 (7H, m), 4,52-4,58 (1H, m), 5,02-5,09 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,83-6,87 (2H, m), 6,94-6,98 (2H, m), 7,18-7,20 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,24-7,31 (1H, a), 7,58-7,62 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, a). MS (ESI) m/z: 401 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 87		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{) } \delta$: 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,45-3,52 (2H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 4,49-4,58 (1H, m), 5,04-5,11 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,52 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,43-6,48 (2H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, a), 7,54-7,59 (2H, m), 7,82-7,88 (1H, a). MS (ESI) m/z: 329 (M+H) ⁺ .

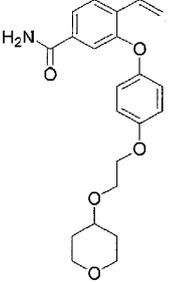
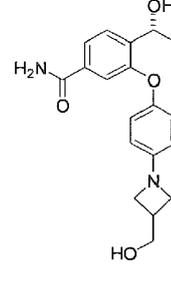
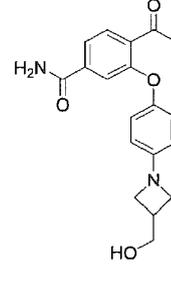
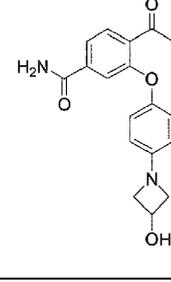
[Tabla 1-12]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 88		$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{)}$ δ : 2,04 (3H, s), 3,46-3,55 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,02-4,12 (2H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 5,54-5,62 (1H, m), 5,89 (1H, s), 6,41-6,52 (2H, m), 6,94-7,05 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,67 (1H, s), 9,01-9,12 (1H, a). MS (ESI) m/z: 329 (M+H) ⁺
Ejemplo 89		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,55-1,70 (1H, m), 1,85-2,02 (3H, m), 3,43 (1H, dd, J = 10,1, 6,3 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 10,1, 3,6 Hz), 3,74-3,82 (3H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,01-4,18 (3H, m), 4,47-4,55 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,44-6,52 (2H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 9,02 (1H, s), 9,26 (1H, s). MS (ESI) m/z: 413 (M+H) ⁺
Ejemplo 90 *		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,57-2,05 (4H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,74-3,83 (3H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,12-4,20 (2H, m), 4,46-4,56 (1H, m), 5,57-5,77 (1H, a), 5,88-6,07 (1H, a), 6,46-6,54 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=8,7, 1,9 Hz), 7,06-7,13 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,40 (1H, s). MS (ESI) m/z: 413 (M+H) ⁺
Ejemplo 91		$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{)}$ δ : 1,48-1,96 (4H, m), 2,07 (3H, s), 3,29-3,42 (2H, m), 3,49-3,57 (2H, m), 3,59-3,67 (1H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 3,89-3,97 (1H, m), 3,99-4,05 (2H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 6,40-6,48 (2H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, s), 9,31 (1H, s). MS (ESI) m/z: 425 (M+H) ⁺

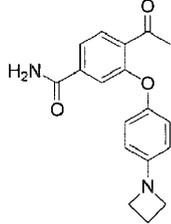
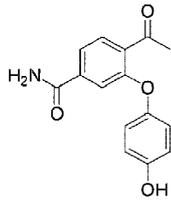
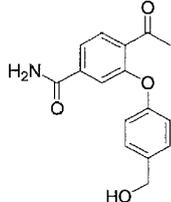
*no según la invención

Ejemplo 92		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,57-2,04 (4H, m), 2,65 (3H, s), 3,43 (1H, dd, J = 10,0, 6,6 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,0, 3,8 Hz), 3,68-3,83 (3H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,01-4,18 (3H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 5,47-5,70 (1H, a), 5,83-6,05 (1H, a), 6,43-6,53 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,3 (1H, s). MS (ESI) m/z: 410 (M+H) ⁺
------------	---	--

[Tabla 1-13]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 93		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,36-1,48 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,28-3,34 (2H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,71-3,84 (4H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 5,40 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,00 (1H, d, J = 17,8 Hz), 6,90-7,02 (5H, m), 6,90-7,02 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,36-7,42 (1H, a), 7,62 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,94-8,01 (1H, a). MS (ESI) m/z: 384 (M+H) ⁺
Ejemplo 94		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,70-2,83 (1H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 3,57-3,63 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,73 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,04-5,11 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,40-6,46 (2H, m), 6,83-6,87 (2H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, a), 7,54-7,59 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, a). MS (ESI) m/z: 343 (M+H) ⁺
Ejemplo 95		$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 1,65-1,78 (1H, a), 2,71 (3H, s), 2,89-2,97 (1H, m), 3,87-4,00 (4H, m), 5,55-5,75 (1H, a), 5,92-6,11 (1H, a), 6,44-6,50 (2H, m), 6,90-6,97 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,0 Hz). MS (ESI) m/z: 341 (M+H) ⁺
Ejemplo 96		$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 2,60 (3H, s), 3,50 (2H, dd, J = 7,4, 5,0 Hz), 4,04-4,09 (2H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 5,57 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,46-6,51 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, a), 7,56-7,60 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01-8,08 (1H, a). MS (ESI) m/z: 327 (M+H) ⁺

[Tabla 1-14]

Ejemplo n.º	estructura	datos
Ejemplo 97		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 2,29 (2H, quintuplete, J = 7,3 Hz), 2,60 (3H, s), 3,80 (4H, t, J = 7,3 Hz), 6,44-6,49 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,45-7,55 (1H, a), 7,57 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,00-8,10 (1H, a). MS (ESI) m/z: 311 (M+H) ⁺
Ejemplo 98		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 2,60 (3H, s), 6,79-6,87 (2H, m), 6,94-7,00 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,45-7,56 (1H, a), 7,61 (1H, dd, J = 1,4, 8,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,02-8,11 (1H, a), 9,45 (1H, s). MS (ESI) m/z: 272 (M+H) ⁺
Ejemplo 99		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 2,58 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,20 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,03-7,08 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,50-7,60 (1H, a), 7,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06-8,15 (1H, a). MS (ESI) m/z: 308 (M+Na) ⁺

(Ejemplo de formulación 1)

Se puede obtener un polvo mezclando el compuesto de la presente invención (5 g), lactosa (895 g) y almidón de maíz (100 g) en una batidora.

5 (Ejemplo de formulación 2)

El compuesto de la presente invención (5 g), lactosa (865 g) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (100 g) se mezclan, se añade una solución acuosa al 10 % de hidroxipropilcelulosa (300 g) y la mezcla se amasa. Ésta se granula mediante un granulador de extrusión y se seca para obtener gránulos.

(Ejemplo de formulación 3)

10 El compuesto de la presente invención (5 g), lactosa (90 g), almidón de maíz (34 g), celulosa cristalina (20 g) y estearato de magnesio (1 g) se mezclan en una batidora, y la mezcla se perfora por una máquina de comprimidos para dar comprimidos.

(Ejemplos experimentales)

(Ejemplo experimental 1) Ensayo de diferenciación de osteoblastos

15 Se sembraron células ST2 de la línea celular mesenquimática derivada de la médula ósea de ratón (fuente de suministro: RIKEN) en medio α-MEM que contenía suero fetal bovino al 10 % (fuente de suministro: GIBCO BRL Cat. N.º 12000-022) en una placa de 96 pocillos a una densidad celular de 4 x 10³ células/0,1 ml/pocillo, y se cultivó durante 24 h en condiciones de 37 °C, CO₂ al 5 %. Después, cada compuesto de ensayo se añadió a una concentración final de 0,001 - 10 µM, y la concentración final del 0,1 % (v/v) de DMSO se añadió al control. Después de 4 días de cultivo, se midió la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) mediante el siguiente método.

20 Se eliminó el medio en la placa de 96 pocillos cultivada, las células se lavaron con tampón PBS (KCl 0,2 g/l, KH₂PO₄ 0,2 g/l, Na₂HPO₄·12H₂O 2,9 g/l, NaCl 8 g/l) (100 µl/pocillo), se añadió lisado celular (MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 2 % (v/v)) (50 µl/pocillo), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. Se añadió una solución de sustrato (dietanolamina 50 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Cat. N.º 099-03112), p-nitrofenilfosfito 20 mM (Nacalai Tesque Cat. N.º 25019-81)) (50 µl/pocillo), y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 9 min. Se añadió NaOH 1 N 50 µl/pocillo para interrumpir la reacción, y la absorbancia a 405 nm se midió mediante un lector de microplacas (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.).

Se calculó una tasa de aumento (%) en la absorbancia por el compuesto de ensayo basándose en la absorbancia del control del 100 %, y se evaluó el grado de diferenciación del osteoblasto.

5 En este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 16, 17, 18, 20, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 47, 48, 50, 53, 57, 58, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 77, 82, 83, 85, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 97 mostraron una actividad de fosfatasa alcalina no inferior al 200 % a 0,1 µg/ ml.

(Ejemplo experimental 2) Influencia sobre la densidad ósea

10 Ratas hembra F344 de 12 semanas de edad (SLC) se sometieron a ovariectomía o cirugía simulada bajo anestesia. El compuesto de ensayo se suspendió en una solución al 0,5 % de metilcelulosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Cat. N.º 133-14255) y se administró por vía oral una vez al día, 6 o 7 días por semana, dos días después de la cirugía. Se administró por vía oral una solución al 0,5 % de metilcelulosa a un grupo de control. A las 8 semanas de la administración, se sometieron a eutanasia mediante extracción de toda la sangre de la arteria abdominal con anestesia, y se extirparon los fémures izquierdo y derecho.

15 Los tejidos blandos se retiraron de los fémures extirpados y la densidad ósea se midió con un dispositivo DXA DCS-600R (Aloka Co., Ltd.). La densidad ósea se evaluó para todo el fémur, así como dividió en tres porciones iguales de porción final proximal, diáfisis y porción final distal.

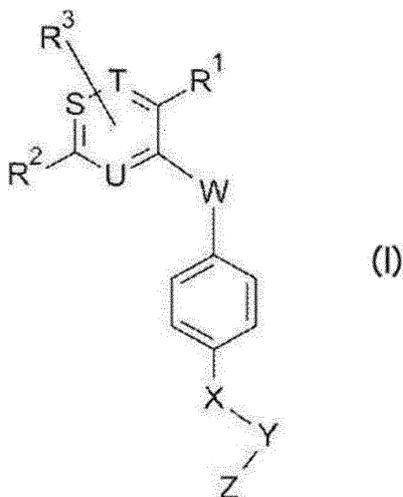
En este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1, 32, 38, 43, 67, 77 aumentaron significativamente la densidad ósea a no más de 10 mg/kg.

Aplicabilidad industrial

20 El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad, muestra una buena farmacocinética, tiene una acción para promover la formación de hueso, y es útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades óseas metabólicas (osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget que influye en el parámetro del metabolismo óseo sistémico, etc.) asociadas con una disminución en la capacidad de formación ósea en comparación con la capacidad de resorción ósea. Además, también se espera que la composición farmacéutica de la presente invención que contiene el compuesto como principio activo sea aplicable como promotor de la formación
25 ósea para la aceleración de la curación de enfermedades óseas en el campo ortopédico, tal como fractura ósea, defecto óseo, osteoartritis y similares, y el tratamiento de enfermedades periodontales, estabilización de la raíz artificial del diente, y similares en el campo dental.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable:



en donde cada sustituyente es como se define a continuación

- 5 R¹:
 grupo ciano, grupo alquilcarbonilo C1-6, grupo alquilcarbonilamino C1-6, grupo halógeno alquilo C1-6, grupo alquenilo C2-6, grupo halógeno alquenilo C2-6, grupo carbamoilo, o grupo hidroxilo C1-6 alquilo
- R²:
 grupo alcoxi C1-6, grupo carbamoilo, grupo alquilaminocarbonilo C1-6, o grupo alquilcarbonilo C1-6
- 10 R³:
 átomo de hidrógeno, o átomo de halógeno
- S, T y U:
 cuando uno cualquiera de S, T y U es =N-, otros son =CH- (=C- cuando R³ está sustituido); o
 cada uno de S, T y U es =CH- (=C- cuando R³ está sustituido)
- 15 W:
 -NH-, -O- o -S-
- X:
 -heterociclo saturado- u -O-(CH₂)_n-, y n es 2
- Y:
 20 enlace sencillo, u -O-
- Z:
 átomo de hidrógeno, grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α, o grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α
- 25 grupo de sustituyentes α:
 grupo heterocíclico saturado, grupo hidroxilo alquilo C1-6, grupo aminosulfonilamino, grupo carboxi, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C1-6, grupo alquilo C1-6.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde
 R¹ es un grupo ciano, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo trifluorometilo, grupo 1,1-difluoroetilo, grupo 1-fluoroetilo,

grupo difluorometilo, grupo carbamoilo, o grupo 1-hidroxietilo, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

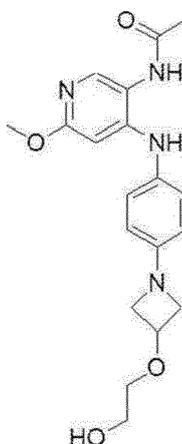
R² es un grupo metoxi, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, o grupo acetilo, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

5 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada uno de S, T y U are =CH-, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

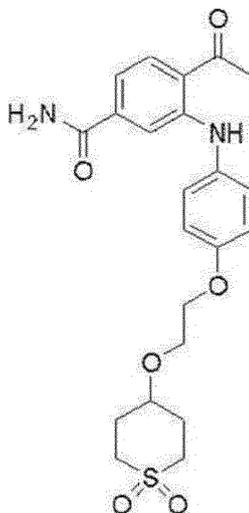
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es grupo alquilo C1-6 sustituido por un grupo hidroxilo, grupo tetrahydrofuranoilo, grupo tetrahydropiraniilo, grupo piperaziniilo, o grupo morfoliniilo, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

10 6. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los compuestos descritos a continuación, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

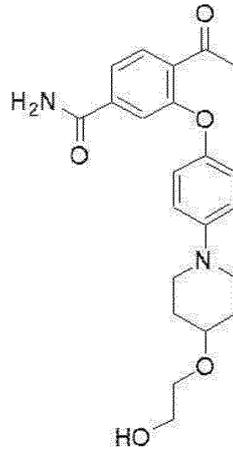
(1) N-(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)azetidín-1-il]fenilamino}-6-metoxipiridin-3-il)acetamida



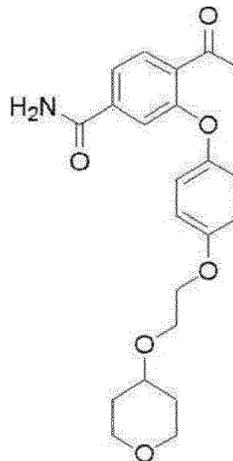
(4) 4-acetil-3-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-ilo)etoxi]fenilamino}benzamida



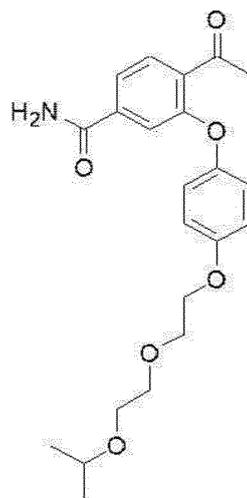
(5) 4-acetil-3-{4-[4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il]fenoxi}benzamida



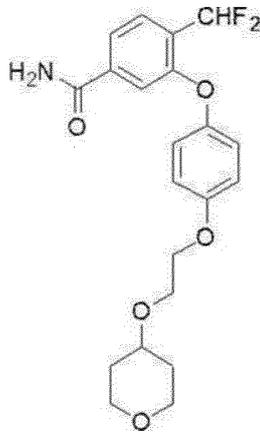
(6) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida



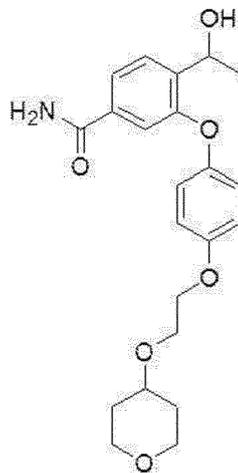
5 (7) 4-acetil-3-{4-[2-(2-isopropoxietoxi)etoxi]fenoxi}benzamida



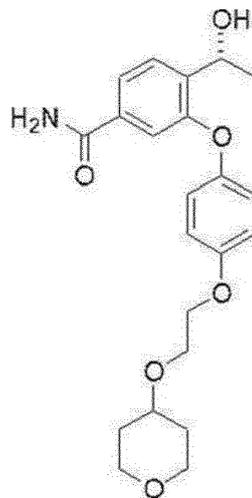
(8) 4-difluorometil-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoksi]fenoksi}benzamida



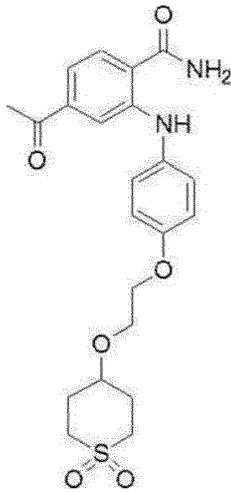
(9) 4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoksi]fenoksi}benzamida



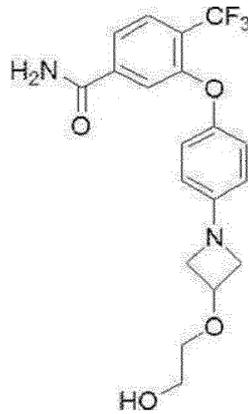
5 (10) (R)-4-(1-hidroxietil)-3-{4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etoksi]fenoksi}benzamida



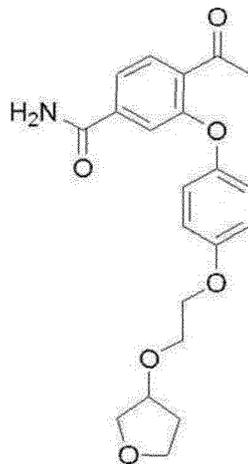
(12) 4-acetil-2-{4-[2-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-iloxi)etoksi]fenilamino}benzamida



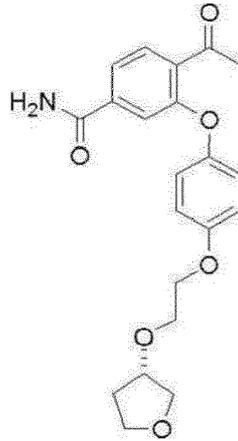
(13) 3-{4-[3-(2-hidroxi)etoksi]azetidín-1-il]fenoxi}-4-trifluorometilbenzamida



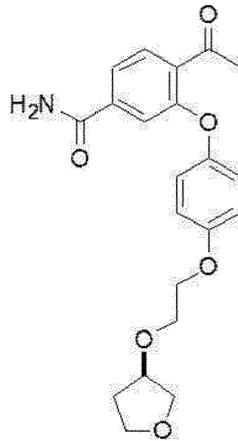
(14) 4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoksi]fenoxi}benzamida



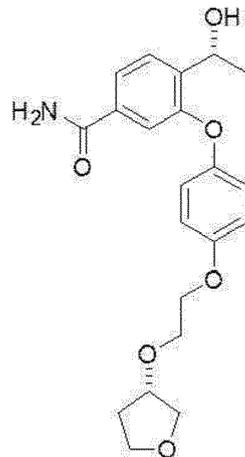
(15) (S)-4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoksi]fenoxi}benzamida



(16) (R)-4-acetil-3-{4-[2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi]fenoxi}benzamida



(17) 4-[(R)-1-hidroxi-etil]-3-(4-[2-[(S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]etoxi]fenoxi)benzamida



5

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un principio activo.

8. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7 para su uso en la promoción de la formación de hueso.

9. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7 para su uso en la mejora del metabolismo óseo.

10

10. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7 para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

11. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 10 para su uso en la profilaxis o tratamiento de la osteoporosis.