

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 153**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2009 PCT/US2009/037128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09151695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09762990 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2268141**

54 Título: **Compuestos y procedimiento para reducir el ácido úrico**

30 Prioridad:

13.03.2008 US 3629408 P

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

10.02.2020

73 Titular/es:

**WELLSTAT THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
14200 Shady Grove Road, Suite 600
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**O'NEIL, JAMES, DENNEN;
BAMAT, MICHAEL, K.;
VON BORSTEL, REID, W.;
SHARMA, SHALINI y
ARUDCHANDRAN, RAMACHANDRAN**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 741 153 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

Compuestos y procedimiento para reducir el ácido úrico

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades causadas por los niveles elevados de ácido úrico se encuentran en dos categorías principales: trastornos causados por la precipitación de cristales de ácido úrico y enfermedades relacionadas con efectos patológicos de ácido úrico soluble. La artritis gotosa es el ejemplo clásico de los primeros. La deposición de cristales de urato en el riñón también es una causa común de disfunción renal. Los niveles elevados de ácido úrico soluble están asociados con una variedad de trastornos, que incluyen enfermedades cardiovasculares y renales.

La gota se manifiesta más comúnmente como la inflamación de una o más de las articulaciones en el cuerpo dando por resultado dolor de suave a agudo. Estos eventos pueden ser episódicos y/o crónicos. Con el transcurso del tiempo, la gota puede dar por resultado la destrucción del cartílago y el hueso, el desarrollo de depósitos de cristales de ácido úrico, dolor y disfunción de los riñones así como también cálculos renales. La gota puede afectar otros órganos también.

La gota es causada por la hiperuricemia y la formación y deposición consecuyente de cristales de ácido úrico en tejidos, articulaciones, riñones y otros órganos. El ácido úrico viene del metabolismo normal de células y de algunos tipos de alimentos y bebidas. Los niveles excesivos de ácido úrico son el resultado de demasiada producción de ácido úrico, eliminación deteriorada por los riñones (o una combinación de producción en exceso y eliminación deteriorada) y también por algunas formas de medicamentos tomados para otras afecciones de la salud. (Los ejemplos incluyen diuréticos, pirazinamida, ciclosporina, aspirina en dosis bajas, ácido nicotínico y levodopa). Muchos tipos de afecciones de la salud también pueden contribuir a la hiperuricemia y gota, que incluyen alcoholismo, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, síndrome de lisis tumoral, acto de fumar, psoriasis, obesidad, disfunción renal, insuficiencia cardíaca congestiva, inanición, anemia, presión sanguínea alta, diabetes, inmovilidad, Síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Down y disfunciones tiroideas y paratiroideas.

La gota se divide generalmente en cuatro categorías basadas en síntomas progresivamente más graves:

- 1) Asintomática. Niveles elevados de ácido úrico en la sangre, pero sin síntomas aparentes.
- 2) Artritis gotosa aguda: Comienzo repentino de síntomas, frecuentemente en una sola articulación (comúnmente un dedo gordo del pie) y luego involucrando otras articulaciones. Los síntomas incluyen dolor, hinchamiento, enrojecimiento y fiebre.
- 3) Gota intercítica: Fases asintomáticas entre ataques de gota.
- 4) Gota tofácea crónica: una afección crónica que puede incluir ataques frecuentes, dolor suave constante e inflamación de las articulaciones, destrucción de cartílago y hueso, desarrollo de depósitos de cristales de ácido úrico, disfunción renal y cálculos renales.

Las medicaciones utilizadas actualmente para tratar los síntomas agudos de la gota incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, colchicina y corticosteroides. Todas estas medicaciones pueden producir efectos colaterales de suaves a graves. Otros tratamientos para estos síntomas agudos están siendo estudiados, que incluyen anticuerpos y antagonistas para citocinas inflamatorias tal como la Interleucina 1.

Otros tipos de medicaciones se utilizan a fin de tratar de reducir la incidencia o gravedad de ataques futuros al reducir los niveles de ácido úrico. Las tres clases principales de medicaciones son inhibidores de xantina oxidasa (por ejemplo, alopurinol), los cuales reducen la producción de ácido úrico de xantina; agentes uricosúricos (por ejemplo, sulfipirazona, probenecid, benzbromarona y losartan), los cuales están previstos para mejorar la excreción de ácido úrico al inhibir la reabsorción de ácido úrico secretado en los túbulos renales por vía de la inhibición del transportador de ácido úrico 1 (URAT1) (Véase también la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2007/0010670, publicada el 11 de Enero de 2007 (Japan Tobacco Inc.)) u otros elementos de la reabsorción de ácido úrico; y uricasas, por ejemplo una uricasa conjugada con PEG tal como PURICASE^{MR} (Uricasa de mamífero recombinante conjugada con PEG de Savient). Estos medicamentos también dan por resultado frecuentemente efectos colaterales significativos e indeseables. Por ejemplo, se ha reportado que el alopurinol causa por lo menos 100 casos de Necrólisis de Stevens-Johnson/Epidérmica Tóxica y aproximadamente 30 muertes cada año en Europa (Halevy y colaboradores, Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol. 58(1):25-32, 2008). El Probenecid y la benzbromarona han sido sacadas del mercado en una variedad de países debido a los efectos colaterales indeseables, tal como el fallo del riñón en el caso de benzbromarona. Según se dice, el apego del paciente en la toma de estos fármacos es muy pobre (A. A. Reidel y colaboradores, "Compliance with Allopurinol Therapy among Managed Care Enrollees with Gout: A Retrospective Analysis of Administrative Claims." Journal of Rheumatology 2004; 31:1575-1581), presumiblemente debido a los efectos colaterales y/o falta de beneficio.

Más de 5 millones de personas en los Estados Unidos tienen gota (National Health and Nutrition Examination Survey 111, 1988-1994). La prevalencia de la hiperuricemia y la gota en los Estados Unidos en 1999 se reportó que era 41 por 1,000 y 14 por 1,000 en el Reino Unido (T.R. Mikuls y colaboradores, "Gout Epidemiology: Results for the UK General Practice Research Database, 1990-1999." *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64:267-272). Los reportes subsecuentes indican que la prevalencia en los Estados Unidos, Reino Unido y otros países ha estado ascendiendo regularmente. (K. L. Wallace y colaboradores, "Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population." *Journal of Rheumatology* 2004; 31: 1582-1587). Los datos más recientes sugieren que mucho más de 5 millones de estadounidenses ahora tienen gota diagnosticable. (E. Krishnan y colaboradores, "Gout in Ambulatory Care Settings in the United States." *Journal of Rheumatology* 2008; 35(3): 498-501).

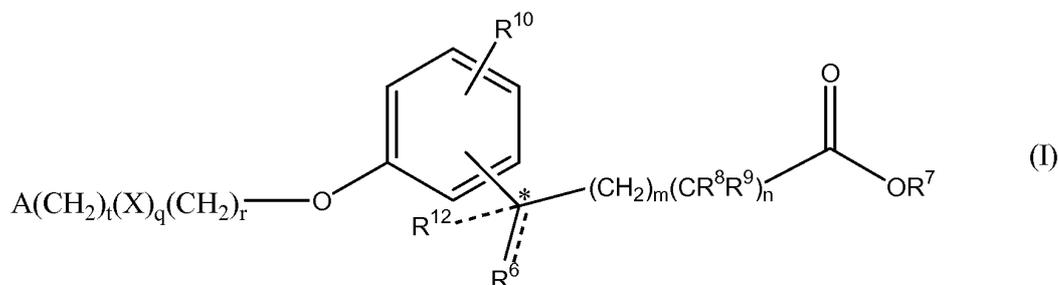
La hiperuricemia y la gota son problemas particularmente significativos en receptores de trasplante de órganos (Stamp, L. y colaboradores, "Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem", *Drugs* (2005) 65(18): 2593-2611). El ácido úrico está elevado frecuentemente en pacientes con trasplantes renales y los fármacos inmunosupresivos comunes tales como ciclosporina pueden causar una hiperuricemia particularmente grave. En los pacientes de trasplantes, el alopurinol está contraindicado debido a interacciones con algunos inmunosupresores tales como azatioprina y debido al fallo de la médula ósea causado por la combinación. Adicionalmente, el ácido úrico elevado puede contribuir al fallo del injerto (Armstrong, K.A. y colaboradores, "Does Uric Acid Have a Pathogenetic Role in Graft Dysfunction and Hypertension in Renal Transplant Patients?" *Transplantation* (2005) 80(11): 1565-1571). Por lo tanto, existe una necesidad particularmente aguda de agentes seguros que reduzcan la hiperuricemia en receptores de trasplantes.

Las enfermedades relacionadas con el ácido úrico soluble, elevado involucran frecuentemente problemas vasculares: hipertensión (Sundstrom y colaboradores, Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 45(1):28-33, 2005), prehipertensión (Syamela, S. y colaboradores, Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens*. 25 (8) 1583-1589, (2007), aterosclerosis (Ishizaka y colaboradores, Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vése Biol*. (5): 1038-44, 2005), enfermedad de arterias periféricas (Shankar, A. y colaboradores, Association between serum uric acid level and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* doi 10: 1016, 2007), inflamación vascular (Zoccali y colaboradores, Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 17(5): 1466-71, 2006), insuficiencia cardíaca (Strasak, A.M. y colaboradores, Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective, long-term study of 83,683 Austrian men, *Clin Chem*. 54 (2) 273-284, 2008; Pascual-Figal, Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 23 de Octubre de 2006; [Publicación electrónica previa a la edición impresa]; Cengel, A. y colaboradores, "Serum uric Acid Levels as a Predictor of In-hospital Death in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure." *Acta Cardiol*. (Octubre de 2005) 60(5): 489-492), infartos de miocardio (Strasak, A.M. y colaboradores; Bos y colaboradores, Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. Junio de 2006; 37(6): 1503-7), disfunción renal (Cirillo y colaboradores, Uric Acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 17(12 Suppl 3):S165-8, 2006; Z. Avram y E. Krishnan, Hyperuricemia - where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*, 47(7): 960-964, 2008) y apoplejías (Bos y colaboradores, 2006). El ácido úrico causa directamente una disfunción endotelial (Kanellis y colaboradores, Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 25(1):39-42, 2005; Khosla y colaboradores, Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 67(5): 1739-42, 2005). En los niños y adolescentes, el comienzo precoz de la hipertensión esencial está asociado con el ácido úrico elevado en el suero y la reducción del ácido úrico con alopurinol reduce la presión sanguínea en esos pacientes (Feig y Johnson, The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutrition* 17(1): 79-83, 2007; D.I. Feig y colaboradores, Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 300(8): 924-932, 2008. Feig y colaboradores también establecen que éste es un nuevo planteamiento terapéutico pero que los efectos colaterales de los fármacos existentes para disminuir el ácido úrico pueden limitar o impedir su uso. La hiperuricemia es un factor de riesgo independiente en todas estas afecciones.

El ácido úrico soluble, elevado también está asociado con o induce directamente respuestas inflamatorias. Por ejemplo, el ácido úrico es transportado en células vasculares de músculo liso por vía de transportadores de ácido orgánico, especialmente el transportador de urato URAT1 y luego estimula las células vasculares de músculo liso para producir la proteína C-reactiva, MCP-1 y otras citocinas, estimulando en consecuencia la proliferación y otros cambios asociados con la aterosclerosis (Price y colaboradores, Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 17(7): 1791-5, 2006; Kang y colaboradores, Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. 2005 25(5):425-33 (2005); Yamamoto y colaboradores, Allopurinol reduces neointimal hyperplasia in the carotid artery ligation model in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res*. 29 (11) 915-921, 2006), estimula las células mononucleares humanas para producir IL-1 β , IL-6 y TNF- α , causa incrementos marcados en TNF- α cuando se infundona en ratones, activa las células endoteliales y plaquetas e incrementa la adhesividad de plaquetas (Coutinho y colaboradores, "Associations of Serum Uric Acid with Markers of

- Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis”, *Amer. J. Hypertens.* (2007) 20:83-89; Levya, F. y colaboradores, “Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation”, *Eur. Heart J.* (1998) 19(12): 1814-1822). También se ha mostrado que el ácido úrico inhibe la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial y activa el sistema de renina-angiotensina (T. S. Perlstein y colaboradores, Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney International.* 66:1465-1470, 2004). Inokuchi y colaboradores han mostrado que la Interleucina 18 (IL-18) y otros agentes inflamatorios reflejan la inflamación local asociada con la gota y que los cristales de urato aceleran la activación de IL-18 (T. Inokuchi y colaboradores, Plasma IL-18 and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine.* 33(1): 21-27, 2006), la cual parece tener un rol causativo en la falla renal. La IL-18 y otras citocinas también están elevadas significativamente en personas quienes no tienen gota pero quienes solamente tienen niveles elevados de ácido úrico (C. Ruggiero y colaboradores, Uric acid and inflammatory markers. (C. Ruggiero y colaboradores, Uric acid and inflammatory markers. *European Heart Journal.* 27: 1174-1181, 2006).
- La hiperuricemia también está asociada con el deterioro cognitivo y otras formas de disfunción del sistema nervioso central (Schretlen, D.J. y colaboradores, “Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults”, *Neuropsychology* (Enero de 2007) 21(1): 136-140; Watanabe, S. y colaboradores, “Cerebral Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Oxonate-Induced Hyperuricemic Mice”, *J. Health Science* (2006) 52: 730-737).
- Los niveles elevados de ácido úrico en el suero también están asociados con un riesgo incrementado de cáncer y mortalidad por cáncer. (Strasak, AM y colaboradores (2007) Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. *Cancer Causes Control* 18 (9) 1021-1029; Strasak, AM y colaboradores (2007) The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28,000 older Austrian women. *Annals Oncol* 18 (11) 1893-1897; Jee, SA y colaboradores (2004) Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men *Eur. J. Cardiovascular Prev. Rehab.* 11 (3) 185-191).
- Los niveles elevados de ácido úrico están asociados con la prediabetes, resistencia a la insulina, desarrollo de diabetes Tipo 2 y una probabilidad incrementada de una variedad de afecciones indeseables en personas con diabetes, tales como enfermedad de arterias periféricas, apoplejías y riesgo incrementado de mortalidad (Ioachimescu, A. G. y colaboradores (2007) Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study *Diabet. Med.* 24 (12) 1369-1374; Perry, I.J. y colaboradores (1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men *BMJ* 310 (6979) 560-564; Chien, K-L y colaboradores (2008) Plasma uric acid and the risk of Type 2 diabetes in a Chinese community *Clin. Chem.* 54 (2) 310-316; Sautin, Y. Y. y colaboradores (2007) Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 293: C584-C596; Tseng, CH. (2004) Independent association of uric acid levels with peripheral artery disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes *Diabet. Med.* 21 (7) 724-729; Lehto, S. y colaboradores (1998) Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus *Stroke* 29: 635-639).
- Los niveles elevados de ácido úrico son una característica determinante del Síndrome de Lesch-Nyhan. Las personas con apnea del sueño o respiración alterada durante el sueño también tienen niveles elevados de ácido úrico (Saito, H. y colaboradores, Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 122: 1686-1694, 2002; Verhulst, S. L. y colaboradores, Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 132: 76-80, 2007).
- El ácido úrico elevado está asociado con la pre-eclampsia (Bainbridge, S.A. y Roberts, J.M., Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 17 de Diciembre de 2007 Publicación electrónica previa a la edición impresa).
- Existe la necesidad médica significativa de nuevas medicaciones que puedan tratar y prevenir de manera segura, conveniente y efectiva los trastornos relacionados con la elevación del ácido úrico en la sangre, ya sea que estas enfermedades sean debido a la cristalización del ácido úrico o a efectos de niveles supranormales (ya sea por un individuo o un estándar basado en la población) de ácido úrico soluble.
- El documento WO2007056771 A2 describe compuestos para el tratamiento de trastornos metabólicos. El documento US2005090555A1 describe compuestos útiles para el tratamiento de diversos trastornos metabólicos, tales como síndrome de resistencia a insulina, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad de hígado graso, caquexia, obesidad, aterosclerosis y arteriosclerosis. El documento WO2007146768 A2 describe compuestos para el tratamiento de trastornos metabólicos. El documento US2007197650 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden éteres de ácido 3-hidroxifenilacético.
- 60 **CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y a ciertos usos de los mismos. En el presente documento se describe un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



20 En la fórmula I, m puede ser 0, 1, 2, 3 o 4; n puede ser 0 o 1; m + n puede ser no mayor que 4; t puede ser 0 o 1; q
 puede ser 0 o 1; y r puede ser 0, 1 o 2. R⁶ puede ser hidrógeno, metilo o etilo y R¹² puede ser hidrógeno o metilo, o R⁶
 puede ser hidroxilo y R¹² puede ser hidrógeno, o R⁶ puede ser O y R¹² puede estar ausente, o R⁶ y R¹² juntos pueden ser -
 CH₂CH₂-. R⁷ puede ser hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Uno de R⁸ y R⁹ puede ser alquilo que
 25 tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro puede ser hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. R¹⁰
 puede ser hidrógeno, halo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
 X puede ser C(O) y r puede ser 0 y t puede ser 0; o X puede ser NH(R¹¹) en donde R¹¹ puede ser hidrógeno o alquilo
 que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. A puede ser fenilo, no sustituido o sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados de
 halo, hidroxilo, metilo, etilo, perfluorometilo, metoxi, etoxi y perfluorometoxi; o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros
 que tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados de N, S y O y el anillo heteroaromático puede unirse
 30 covalentemente al resto del compuesto de la Fórmula I por medio de un átomo de carbono del anillo; o cicloalquilo que
 tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo en donde el grupo cicloalquilo puede ser no sustituido o uno o dos átomos de
 carbono del anillo pueden estar monosustituidos independientemente por metilo o etilo. Los ésteres y otros profármacos
 de los compuestos de la Fórmula I también se describen en el presente documento.

35 La presente invención proporciona un compuesto tal como se reivindica para utilizar en reducir la concentración de ácido úrico
 en la sangre de, o para incrementar la excreción de ácido úrico de, un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto un
 Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que es efectiva para
 reducir la concentración de ácido úrico en la sangre de, o para incrementar la excreción de ácido úrico de, el sujeto. La
 presente invención proporciona el uso de un agente biológicamente activo en la fabricación de un medicamento para reducir la
 40 concentración de ácido úrico en la sangre de, o incrementar la excreción de ácido úrico de, un mamífero en donde el agente es
 un Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se formula para la administración en
 una cantidad que es efectiva para reducir la concentración de ácido úrico en la sangre de, o para incrementar la excreción de
 ácido úrico de, el sujeto. La presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como se reivindica para el uso
 en un procedimiento de reducción de la concentración de ácido úrico en la sangre de, o para incrementar la excreción de ácido
 45 úrico de, un sujeto mamífero. En el presente documento se describe un equipo que comprende una o más dosis orales
 unitarias de un Compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e instrucciones para administrar
 el Compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir la concentración de ácido úrico
 en la sangre de, o para incrementar la excreción de ácido úrico de, un sujeto mamífero.

50 La reducción de ácido úrico como se describe en este documento se puede utilizar para tratar o prevenir una variedad de
 afecciones que incluyen la gota (cualquiera o la totalidad de: gota asintomática, artritis gotosa aguda, gota entre crisis y
 gota tofácea crónica), hiperuricemia, niveles elevados de ácido úrico que no alcanzan los niveles que justifican
 usualmente un diagnóstico de hiperuricemia, disfunción renal, cálculos renales, enfermedad cardiovascular, riesgo de
 desarrollar una enfermedad cardiovascular y otras consecuencias de hiperuricemia, deterioro cognitivo e hipertensión
 55 esencial de comienzo precoz.

La presente divulgación se basa en la observación de que un compuesto de la Fórmula I que se administró a humanos
 redujo el nivel de ácido úrico en las sangre de pacientes humanos e incrementó la excreción de ácido úrico, como se
 describe en los Ejemplos 1 hasta 5 que son ejemplos comparativos. Los experimentos *in vivo* utilizaron un compuesto en
 el cual R⁶ es O. Debido a que los Compuestos CF y CR son metabolitos del Compuesto BI, se cree que los Compuestos
 60 de la Fórmula I en los cuales R⁶ es hidrógeno o hidroxilo también reducirán *in vivo* los niveles de ácido úrico en la sangre e
 incrementarán la excreción de ácido úrico. Esta divulgación también se basa en la observación de que los compuestos

tal como se reivindican, incluyendo los compuestos en los cuales R⁶ puede ser O, hidrógeno o hidroxilo, inhibieron *in vitro* el URAT1, como se muestra en el Ejemplo 6. La inhibición del URAT1 es un modelo *in vitro* establecido para disminuir el ácido úrico *in vivo*.

5 La presente invención proporciona el siguiente compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

EH ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acético

10 Los siguientes compuestos, sus sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en el presente documento:

DQ Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metoxifenil)acético;
 EB 3-(3-(2,6-Dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropanoato de metilo;
 DR Ácido 2-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)acético;
 15 DS Ácido 4-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico;
 DT Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico;
 DU Ácido 2-(3-(4-trifluorometil)benciloxi)fenil)acético;
 DV Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico;
 DW Ácido 2-(3-(3,5-dimetilbenciloxi)fenil)acético;
 20 DX Ácido 2-(3-(2,4-dimetilbenciloxi)fenil)acético;
 DY Ácido 2-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)butanoico;
 DZ Ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético; y
 EA Ácido 2-(2-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acético.
 EC Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico
 25 ED Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico
 EE Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanoico
 EF Ácido 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)cidopropanocarboxílico
 EG Ácido 2-(3-(2-cloro-6-metilbenciloxi)fenil)acético
 EI Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)acético

30 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: El Compuesto BI incrementa la excreción de ácido úrico en la orina de ratones tratados con el inhibidor de uricasa oxonato de potasio.
 35 Figura 2: Niveles de UA (ácido úrico) en el plasma durante el período inicial de 24 horas en pacientes que recibieron varias dosis del Compuesto BI.
 Figura 3: Niveles de UA (ácido úrico) en el plasma durante un período de 24 horas en el Día 7 de pacientes que recibieron varias dosis del Compuesto BI.
 Figura 4: Curva de Calibración del Compuesto EH, LC-MS AGILENT^{MR}.
 40 Figura 5: Concentración del Compuesto EH en el plasma de rata.
 Figura 6: Concentración del Compuesto EH en el plasma de ratón.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 DEFINICIONES

Como se utiliza en este documento, el término “alquilo” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. Un grupo alquilo identificado que tiene un cierto número de átomos de carbono significa cualquier grupo alquilo que tenga el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo que tenga tres átomos de carbono puede ser propilo o isopropilo; y alquilo que tenga cuatro átomos de carbono puede ser n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o t-butilo.
 50

Como se utiliza en este documento, el término “halo” se refiere a uno o más de fluoro, cloro y bromo.

55 Como se utiliza en este documento, el término “perfluoro” como en perfluorometilo o perfluorometoxi, significa que el grupo en cuestión tienen átomos de flúor en lugar de todos los átomos de hidrógeno.

El enlace entre R⁶ y el átomo de carbono al cual está unido directamente se representa en la Fórmula I anterior por medio de una línea sólida junto con una línea discontinua. Esta representación refleja que el enlace en cuestión puede ser ya sea un enlace individual, cuando R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o hidroxilo, o un enlace doble, cuando R⁶ es O.
 60

El asterisco en la representación de la Fórmula I anterior indica un posible centro quiral y que el átomo de carbono es quiral cuando R⁶ y R¹² son diferentes, es decir, cuando R⁶ es hidroxilo, metilo o etilo y R¹² es hidrógeno o cuando R⁶ es hidrógeno, hidroxilo o etilo y R¹² es metilo. En estos casos, esta divulgación proporciona el racemato, el enantiómero (R) y el enantiómero (S), de los Compuestos de la Fórmula I, todos los cuales se cree que son activos. En los ejemplos de síntesis, un racemato es indicado por un enlace ondulado. Las mezclas de estos enantiómeros se pueden separar por medio del uso de HPLC, por ejemplo como se describe en Chirality 11:420-425 (1999).

El término "profármaco(s)" de un compuesto de interés se refiere a otros compuestos que son escindidos típicamente in vivo, para producir el compuesto de interés.

Ciertos Compuestos químicos son referidos en este documento por su nombre químico o por el código de dos letras mostrado a continuación. Los compuestos listados a continuación están incluidos dentro del alcance de la Fórmula I mostrada anteriormente.

15	BI	Ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico
	CF	Ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético
	CR	Ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4(R)-hidroxibutanoico
	DQ	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metoxifenil)acético
20	AN	Ácido 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AW	Ácido 4-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	BJ	Ácido 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	BP	Ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico
	BS	Ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico
25	EB	3-(3-(2,6-Dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropanoato de metilo
	CD	Ácido 5-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-5-oxopentanoico
	CQ	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-oxoacético
	CK	Ácido 5-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)pentanoico
	CM	Ácido 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico
30	DR	Ácido 2-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)acético
	DS	Ácido 4-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	DT	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico
	DU	Ácido 2-(3-(4-trifluorometil)benciloxi)fenil)acético
	DN	Ácido 2-(3-(2,4-bis(trifluorometil)benciloxi)fenil)acético
35	DV	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico
	DW	Ácido 2-(3-(3,5-dimetilbenciloxi)fenil)acético
	DX	Ácido 2-(3-(2,4-dimetilbenciloxi)fenil)acético
	DY	Ácido 2-(3-(2,6-dimetoxilbenciloxi)fenil)acético
	DZ	Ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético
40	BH	Ácido 4-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4-oxobutanoico
	DP	Ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenzoiloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AB	Ácido 4-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AF	Ácido 4-oxo-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)butanoico
	AG	Ácido 4-(4-(benciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
45	AH	Ácido 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AI	Ácido 4-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AM	Clorhidrato del ácido 4-(4-(2-((2-fluorobencil)(metil)-amino)etoxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AT	Ácido 4-(4-(2,5-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	AY	Ácido 4-(4-(2-trifluorometilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
50	BM	Ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico
	BT	Ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)-3-metoxifenil)-4-oxobutanoico
	DO	Ácido 2-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acético
	EA	Ácido 2-(2-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acético
	EC	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico
55	ED	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico
	EE	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanoico
	EF	Ácido 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)ciclopropano-carboxílico
	EG	Ácido 2-(3-(2-cloro-6-metilbenciloxi)fenil)acético
	EH	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acético
60	EI	Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)acético

Como se utiliza en este documento, el término transitorio “que comprende” está abierto. Una reivindicación que utiliza este término puede contener elementos además de aquellos citados en esa reivindicación.

5 Como se utiliza en las reivindicaciones, la palabra “o” significa “y/o” a menos que esta lectura no tenga sentido en el contexto. De modo que por ejemplo la frase “reducir la concentración de ácido úrico en la sangre de o incrementar la excreción de ácido úrico de, un sujeto mamífero” es equivalente a “reducir la concentración de ácido úrico en la sangre de y/o incrementar la excreción de ácido úrico de, un sujeto mamífero”.

10 COMPUESTOS

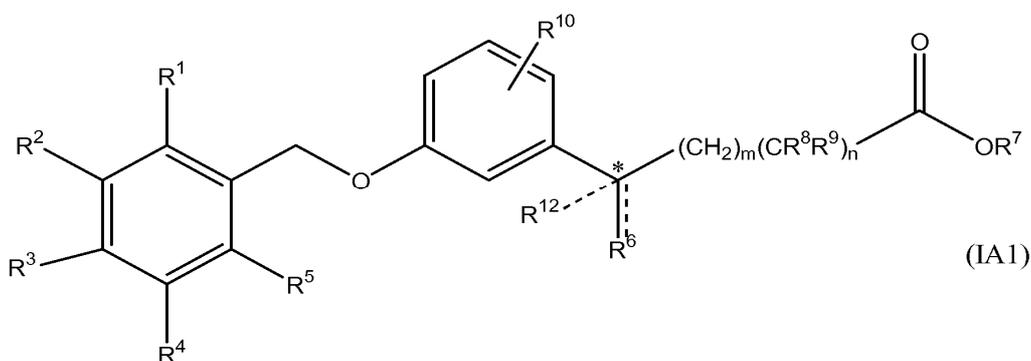
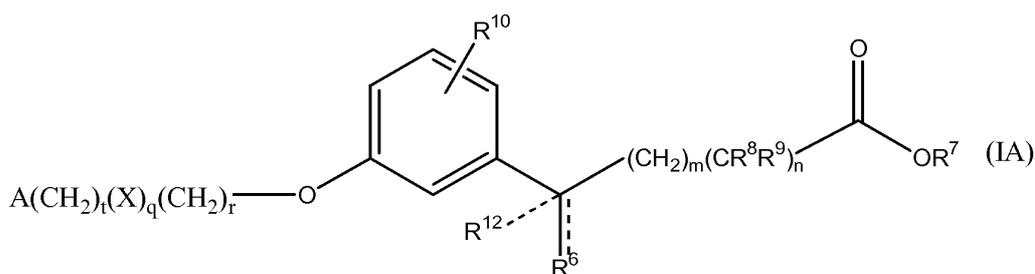
En la fórmula descrita en las Características de la invención anterior, A puede ser fenilo sustituido (como se definiera anteriormente) o no sustituido, por ejemplo 2,6-dimetilfenilo. En otra realización, r puede ser 1, t puede ser 0 y q puede ser 0. En otra realización, R¹⁰ puede ser metoxi.

15 Los dos sustituyentes voluminosos (es decir diferentes de R¹⁰) alrededor del anillo central de fenilo pueden estar localizados en la posición orto, meta o para con respecto el uno con el otro. Preferiblemente, están en la posición meta con respecto el uno con el otro.

20 En una realización de la Fórmula I, A puede ser fenilo sustituido (como se definiera anteriormente) o no sustituido, t puede ser 0, q puede ser 0, r puede ser 1, R¹⁰ puede ser hidrógeno, n puede ser 0, m puede ser 0, 2 o 4. Alternativamente, A puede ser 2,6-dimetilfenilo.

25 La fórmula IA se describe en el presente documento. La fórmula IA1 se describe en el presente documento. En la Fórmula IA, las variables son como se definiera anteriormente. En la Fórmula IA1 dos de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, etilo, perfluorometilo, metoxi, etoxi y perfluorometoxi, el resto son hidrógeno; y las otras variables son como se definiera anteriormente. Alternativamente, A puede ser 2,6-dimetilfenilo, es decir R¹ puede ser metilo y R⁵ puede ser metilo. Los ejemplos no limitantes de compuestos de la Fórmula I incluyen los Compuestos AF, AG, AH, AT, BM, BT, DO y EA. Los ejemplos no limitantes de los compuestos de la Fórmula IA incluyen los Compuestos BH, DP y EG. Los ejemplos no limitantes de los compuestos de la Fórmula IA1 pueden incluir los Compuestos BI, CF, CR, DQ, AN, AW, BJ, BP, BS, EB, CD, CQ, CK, CM, DR, DS, DT, DU, DN, DV, DW, DX, DY y DZ, EB, EC, ED, EF, EH y EI.

35 En una realización de la fórmula IA1, R¹⁰ puede ser hidrógeno, m puede ser 0, 2 o 4; y n puede ser 0. Preferiblemente, R¹ puede ser metilo y R⁵ puede ser metilo.



Los compuestos de la Fórmula I se pueden hacer de acuerdo con los esquemas de reacción posteriores. Además, muchos de los compuestos de la Fórmula I se pueden hacer de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 02/100341, WO 04/073611, WO 04/091486, WO 04/098496, WO 07/087506, WO 07/146768 y PCT/US2009/030845.

5

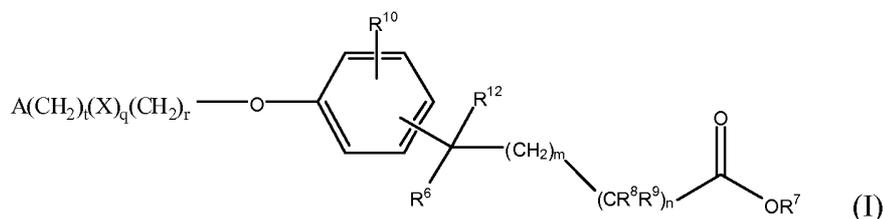
ESQUEMAS DE REACCIÓN

El compuesto de la Fórmula I en donde m es 0, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es hidrógeno o metilo o etilo y R¹² es hidrógeno o metilo o R⁶ y R¹² juntos son -CH₂CH₂-. Uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:

10

15

20



25

en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 1.

30

35

40

En el esquema de reacción del esquema 1, A, q, t, m, n, r, R⁶, R⁷, R¹⁰ y R¹² son como se describiera anteriormente. R¹³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. R¹⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo. R¹⁴ es cloro o bromo e Y es haluro. El compuesto de la fórmula II se puede alquilar con el compuesto de la fórmula III o con el compuesto de la fórmula (IV) por vía de la reacción de la etapa (a). La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, tetrahidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, tolueno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano/hexametilfosforamida y similares. Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de 2 a 3 equivalentes molares de una base para producir el compuesto de la fórmula V donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y R¹² es hidrógeno o de 4 a 6 equivalentes molares de una base para producir los compuestos de la fórmula V donde R⁶ y R¹² son alquilo que tienen de 1 a 2 átomos de carbono o juntos son -CH₂CH₂-. La base convencional para este propósito puede ser hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de tetrabutilamonio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y similares. Al llevar a cabo esta reacción se prefiere generalmente utilizar una solución acuosa de hidróxido de tetrabutilamonio e hidróxido de sodio acuoso. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de -78°C a 25°C durante 6 a 72 horas. Las técnicas convencionales tales como extracción, evaporación, cromatografía y recristalización se pueden utilizar para purificar el producto. En el caso donde R⁶ y R¹² son átomos de hidrógeno, el compuesto de la Fórmula II se puede convertir en el compuesto de la Fórmula VI por medio de la hidrólisis de nitrilos a ácido sin la etapa de alquilación A.

45

El compuesto de la fórmula V se puede convertir en el compuesto de la fórmula VI por vía de la etapa de reacción (b) por medio de la hidrólisis ácida o básica. Al llevar a cabo esta reacción se prefiere generalmente utilizar la hidrólisis básica, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la hidrólisis de nitrilo para producir ácido carboxílico se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (b).

50

El compuesto de la fórmula VI se puede convertir en el compuesto de la fórmula VII por medio de la esterificación del compuesto de la fórmula VI con metanol, etanol o propanol. La reacción se puede llevar a cabo ya sea por medio del uso de un catalizador por ejemplo H₂SO₄, TsOH y similares o por medio del uso de un agente deshidratante por ejemplo dicitohexilcarbodiimida y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de esterificación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (c).

55

En el caso donde X es C(O), el compuesto de la fórmula VI se puede hacer reaccionar con el bromuro de bencilo en presencia de una base por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio para producir el compuesto de la fórmula VII. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (c). El compuesto de la fórmula VII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XI primero por medio de la des-alcoxilación por medio de la utilización de un ácido de Lewis por ejemplo BBr₃ o BCl₃ en diclorometano o cloroformo a baja temperatura por ejemplo -78°C. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede

60

utilizar para llevar a cabo la reacción por vía de la reacción de la etapa (d).

En el segundo etapa, el producto de la etapa de reacción (d) se puede convertir en el compuesto de la fórmula XI por vía de la reacción de la etapa (e) utilizando la condensación de Mitsunobu con el compuesto IX utilizando trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado por ejemplo tetrahidrofurano. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en las reacciones de Mitsunobu se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (e).

En el caso donde X es C(O), el compuesto de la fórmula VII se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula IX en presencia de un agente deshidratante por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (e).

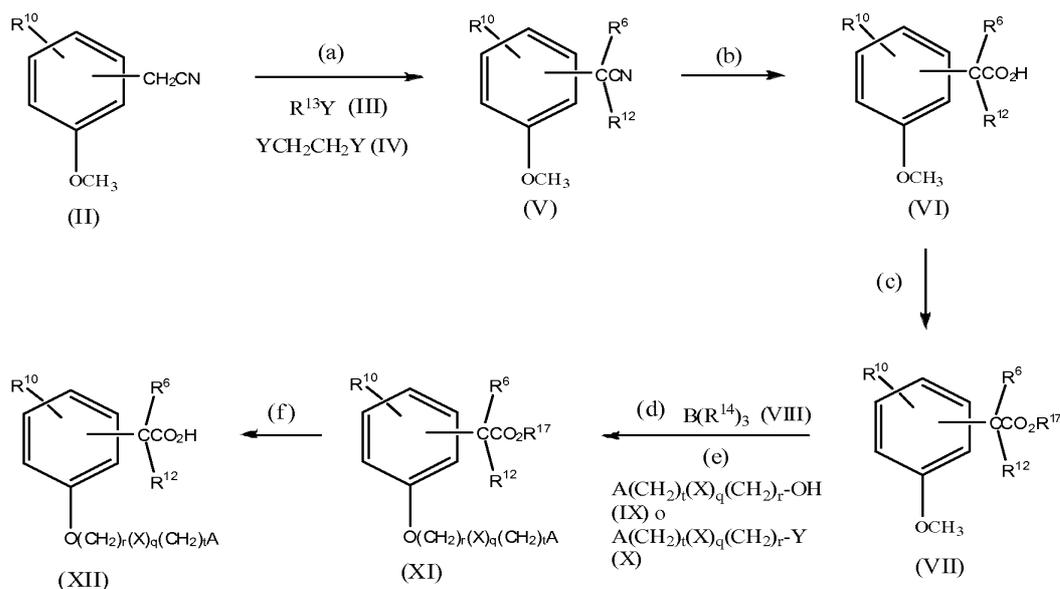
El compuesto de la fórmula XI también se puede preparar por medio de la eterificación o alquilación de, hidroxilo de la etapa (d) con el compuesto de la fórmula X por vía de la reacción de la etapa (e). En el compuesto de la fórmula X, Y incluye pero no está limitado a mesiloxi, tosiloxi, cloro, bromo, yodo y similares. Cualquier procedimiento convencional de eterificación de un grupo hidroxilo por medio de la reacción con un grupo saliente se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (e).

En el caso donde X es C(O), el compuesto de la fórmula VII se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula X donde Y es cloro. Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base por ejemplo piridina. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (e). El compuesto de la fórmula XI es el compuesto de la fórmula I donde m es 0, n es 0 y R⁷ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula XI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XII por vía de la reacción de la etapa (f) donde m es 0, n es 0 y R⁷ es H por medio de la hidrólisis de éster. Cualquier procedimiento convencional de hidrólisis de éster producirá el compuesto de la fórmula I donde R⁷ es H.

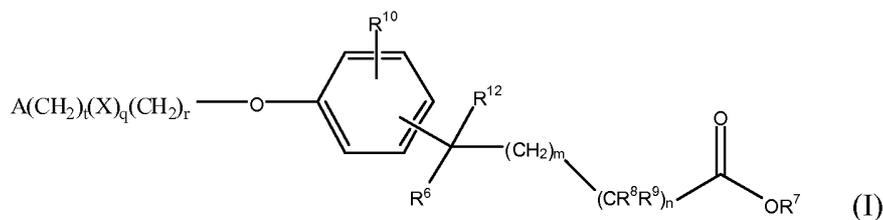
En el caso donde X es C(O), el grupo bencilo puede ser retirado por medio de la hidrogenación catalítica para proporcionar el compuesto de la fórmula I donde R⁷ es H. Cualquiera de las condiciones convencionales para las reacciones de hidrogenación catalíticas se puede utilizar para producir el compuesto de la fórmula I.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 1



El compuesto de la fórmula I donde m es de 1 a 4, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 de átomos de carbono, R⁶ es hidrógeno o metilo o etilo y R¹² es hidrógeno o metilo o R⁶ y R¹² juntos son -CH₂CH₂-. Uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 2.

En el esquema de reacción del esquema 2, A, q, t, m, r, R⁶, R⁷, R¹⁰ y R¹² son como se describiera anteriormente e Y es un haluro. R¹⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo.

El compuesto de la fórmula VII se puede reducir al compuesto de la fórmula XIII por vía de la reacción de la etapa (g). La reacción se lleva a cabo utilizando un agente de reducción convencional por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio-aluminio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de reducción se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (g).

El compuesto de la fórmula XIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XIV por medio del desplazamiento del grupo hidroxilo con un grupo halógeno preferido, halógeno es bromo o cloro. Los reactivos de halogenación apropiados incluyen pero no están limitados a cloruro de tionilo, bromuro, tribromuro de fósforo, tetrabromuro de carbono y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de halogenación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (h).

El compuesto de la fórmula XIV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XV por medio de la reacción de Y con un cianuro de metal alcalino por ejemplo cianuro de sodio, potasio o cobre. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, sulfóxido de dimetilo y similares. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la preparación de nitrilos se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (i).

El compuesto de la fórmula XV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XVI por vía de la etapa de reacción (j) por medio de la hidrólisis ácida o básica. Al llevar a cabo esta reacción se prefiere generalmente utilizar la hidrólisis básica, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso en etanol, tetrahidrofurano: agua y similares. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la hidrólisis de nitrilo se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (j).

El compuesto de la fórmula XVI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XVII por vía de la reacción de la etapa (k) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (c).

El compuesto de la fórmula XVII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XVIII por vía de la reacción de la etapa (l) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (d) y la reacción de la etapa (e).

El compuesto de la fórmula XVIII es el compuesto de la fórmula I donde m es 1, n es 0 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El compuesto de la fórmula XVIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula I donde m es 1, n es 0 y R⁷ es H de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (f).

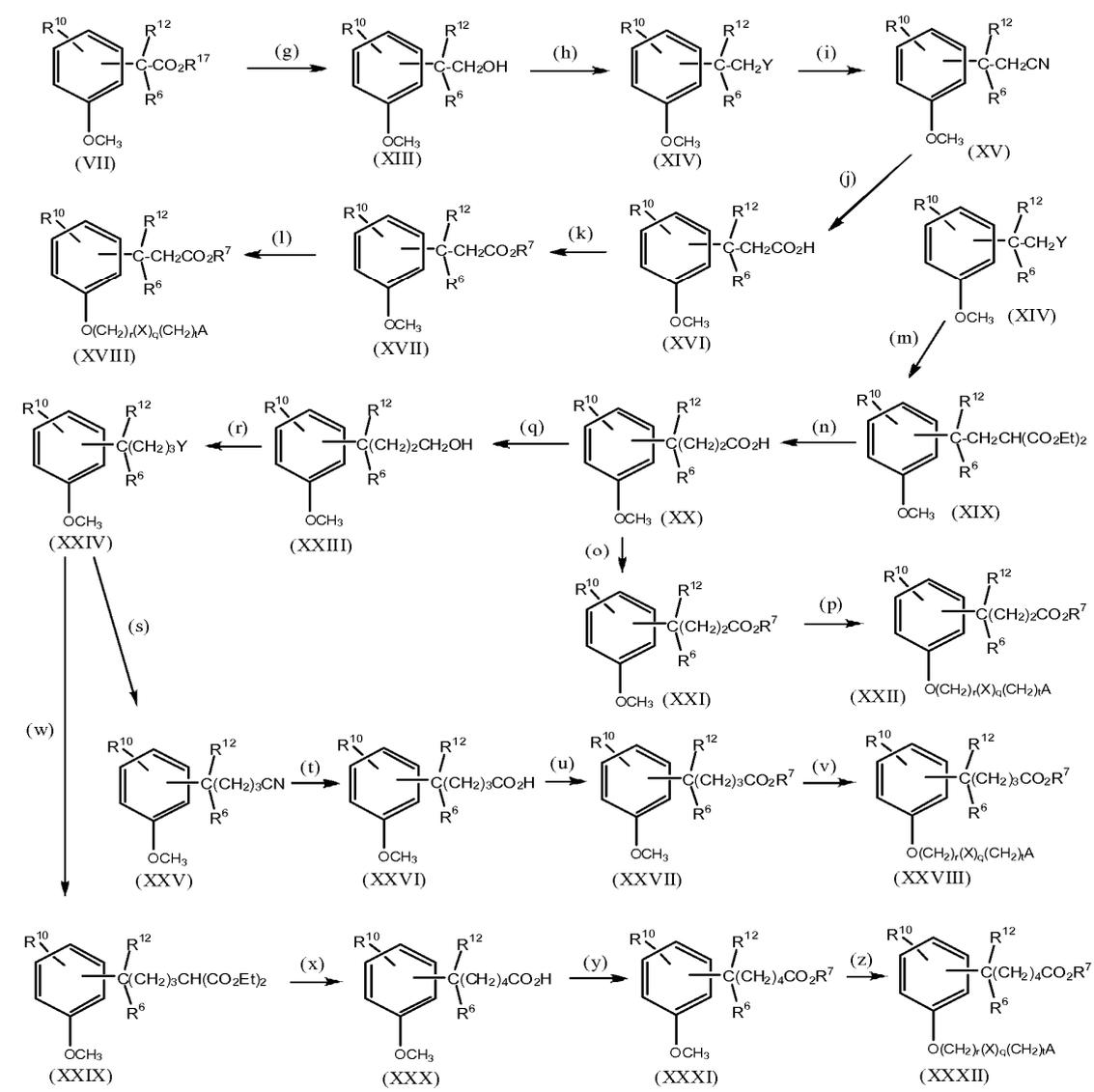
- El compuesto de la fórmula XIV se puede hacer reaccionar con malonato de dietilo utilizando una base adecuada por ejemplo hidruro de sodio para proporcionar el compuesto de la fórmula XIX. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de alquilación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (m).
- 5 El compuesto de la fórmula XIX se puede hidrolizar y descarboxilar utilizando hidróxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como etanol-agua para proporcionar el compuesto de la fórmula XX. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (n). El compuesto de la fórmula XX se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXI por vía de la reacción de la etapa (o) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (c). El compuesto de la fórmula XXI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXII por vía de la reacción de la etapa (p) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (d) y la reacción de la etapa (e).
- 10 El compuesto de la fórmula XXII es el compuesto de la fórmula I donde m es 2, n es 0 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula XXII se puede convertir en el compuesto de la fórmula I donde m es 2, n es 0 y R⁷ es H de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (f).
- 15 El compuesto de la fórmula XX se puede reducir para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII por vía de la reacción de la etapa (q). Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en la reacción de la etapa (g).
- 20 El compuesto de la fórmula XXIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXIV por vía de la reacción de la etapa (r) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (h).
- 25 El compuesto de la fórmula XXIV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXV por vía de la reacción de la etapa (s) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (i).
- 30 El compuesto de la fórmula XXV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXVI por vía de la reacción de la etapa (t) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (j).
- 35 El compuesto de la fórmula XXVI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXVII por vía de la reacción de la etapa (u) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (c).
- 40 El compuesto de la fórmula XXVII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXVIII por vía de la reacción de la etapa (v) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (d) y la reacción de la etapa (e). El compuesto de la fórmula XXVIII es el compuesto de la fórmula I donde m es 3, n es 0 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula XXVIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula I donde m es 3, n es 0 y R⁷ es H de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (f).
- 45 El compuesto de la fórmula XXIV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXIX por vía de la reacción de la etapa (w) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (m).
- 50 El compuesto de la fórmula XXIX se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXX por vía de la reacción de la etapa (x) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (n).
- 55 El compuesto de la fórmula XXX se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXI por vía de la reacción de la etapa (y) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (c).
- 60 El compuesto de la fórmula XXXI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXII por vía de la reacción de la etapa (z) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (d) y la reacción de la etapa (e).

El compuesto de la fórmula XXXII es el compuesto de la fórmula I donde m es 4, n es 0 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula XXXII se puede convertir en el compuesto de la fórmula I donde m es 4, n es 0 y R⁷ es H de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (f).

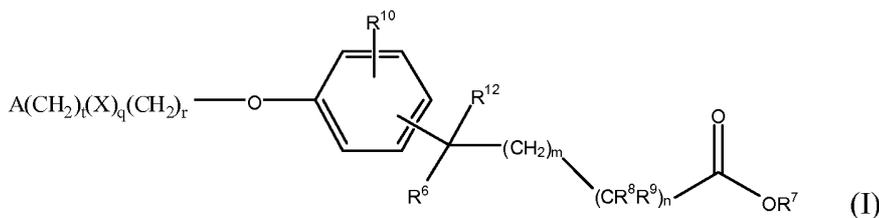
Los productos en todos los etapas se pueden aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 2



El compuesto de la fórmula I en donde m es de 0 a 3, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 1, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es hidrógeno o metilo o etilo y R¹² es hidrógeno o metilo o R⁶ y R¹² juntos son -CH₂CH₂-. Uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 3.

En el esquema de reacción del esquema 3, A, q, t, m, n, r, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente, p es de 2 a 4, s es de 1 a 3 e Y es un haluro. R¹³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. R¹⁵ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo.

El compuesto de la fórmula XXXIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXV por vía de la reacción de la etapa (a') utilizando la reacción de Wittig por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula XXXIII con el compuesto de la fórmula XXXIV. Cualquier procedimiento convencional para hacer reaccionar un aldehído con un hidroháluro de triarilfosfina se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (a'). Cualquiera de las condiciones convencionales en las reacciones de Wittig se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (a').

El compuesto de la fórmula XXXV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXVI por medio de la reducción de alqueno por vía de una hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal de transición por ejemplo, níquel Raney, paladio sobre carbón vegetal, metal de platino o su óxido bajo una atmósfera de hidrógeno. Cualquiera de las condiciones convencionales en esta hidrogenación catalítica se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (b').

El compuesto de la fórmula XXXVI se puede alquilar con el compuesto de la fórmula III para producir el compuesto de la fórmula XXXVII por vía de la reacción de la etapa (c'). La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, tetrahidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, tetrahidrofurano/hexametilfosforamida y similares. Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de 2 a 3 equivalentes molares de una base para producir el compuesto de la fórmula XXXVII donde uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono el otro es hidrógeno o de 4 a 6 equivalentes molares de una base para producir el compuesto de la fórmula XXXVII donde R⁸ y R⁹ son alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La base convencional puede ser bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y similares. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de -78°C a 25°C durante 6 a 72 horas. Las técnicas convencionales tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización se pueden utilizar para purificar el producto.

En el compuesto de la fórmula XXXVII, m es de 0 a 3 y n es 1.

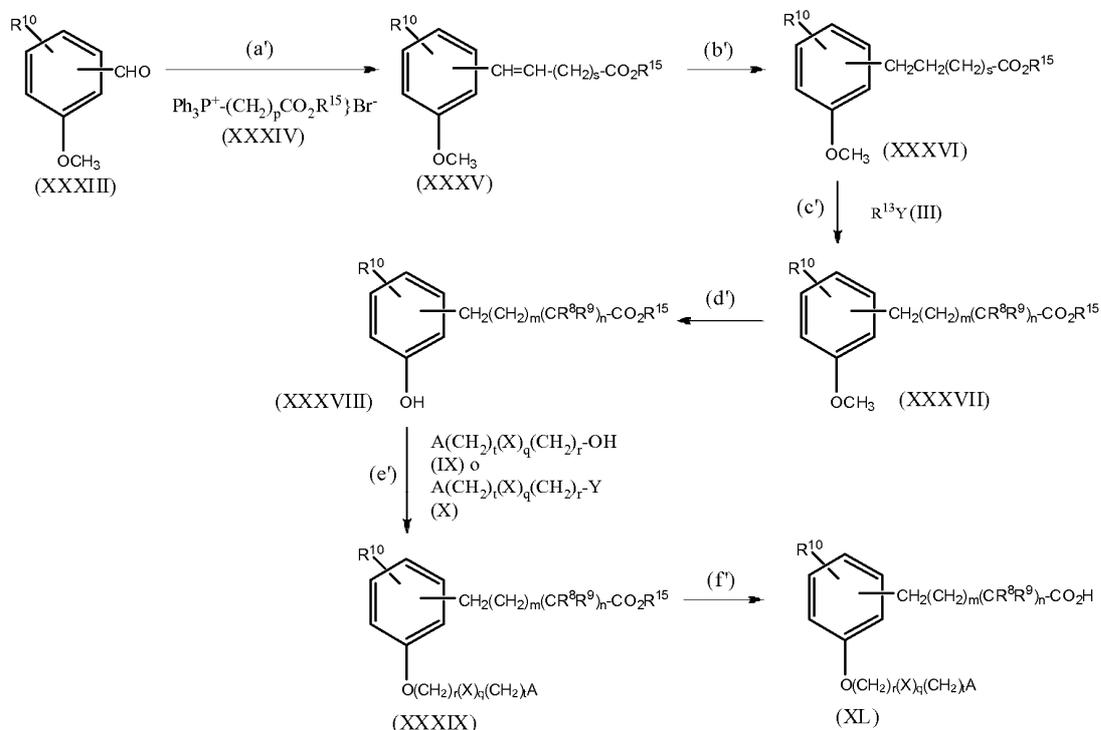
El compuesto de la fórmula XXXVII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXVIII por medio de la desalcoxilación por medio del uso de un ácido de Lewis por ejemplo BBr₃ o BCl₃ en diclorometano o cloroformo a baja temperatura por ejemplo -78°C. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (d').

El compuesto de la fórmula XXXVIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXIX por vía de la reacción de la etapa (e') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de los etapas (e).

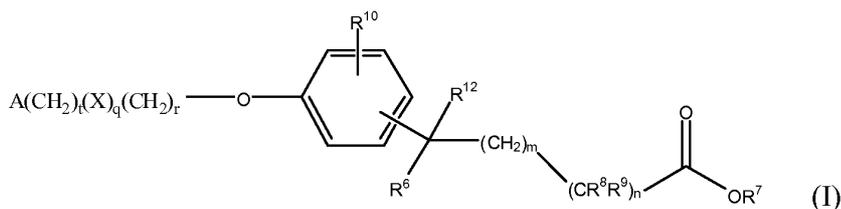
El compuesto de la fórmula XXXIX es el compuesto de la fórmula I donde m es de 0 a 3, n es 1 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula XXXIX se puede convertir en el compuesto de la fórmula XL por vía de la reacción de la etapa (f') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de los etapas (f). El compuesto de la fórmula XL es el compuesto de la fórmula I donde m es de 0 a 3, n es 1 y R⁷ es H.

Las técnicas convencionales tales como extracción, evaporación, cromatografía y recristalización se pueden utilizar para purificar los productos. Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido después de la reacción de la etapa (e') utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 3



El compuesto de la fórmula I donde m es 0, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es O y R¹² está ausente, R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 4.

5 En el esquema de reacción del esquema 4, A, q, t, r, R⁷ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente. Y es un grupo saliente. El compuesto de la fórmula XLI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XLII por vía de la reacción de la etapa (g') utilizando la condensación de Mitsunobu del compuesto XLI con el compuesto IX utilizando trifenilfosfino y azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado por ejemplo tetrahidrofurano. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en las reacciones de Mitsunobu se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (g').

10 El compuesto de la fórmula XLII también se puede preparar por medio de la eterificación o alquilación del compuesto de la fórmula XLI con el compuesto de la fórmula X por vía de la reacción de la etapa (h') por medio del uso de una base adecuada tal como carbonato de potasio, hidruro de sodio, trietilamina, piridina y similares. En el compuesto de la fórmula X, Y incluye pero no está limitado a mesiloxi, tosiloxi, cloro, bromo, yodo y similares. 15 Cualquiera de las condiciones convencionales para alquilar un grupo hidroxilo con un grupo saliente se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (h'). La reacción de la etapa (h') se prefiere sobre la etapa (g') si el compuesto de la fórmula X está disponible fácilmente. El compuesto de la fórmula XLII se puede convertir en el compuesto de la fórmula XLIV por vía de la reacción de la etapa (i') por medio de la oxidación del grupo metilo con dióxido de selenio (XLII) en presencia de piridina. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 20 25°C-100°C. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización. El compuesto de la fórmula XLIV es el compuesto de la fórmula I donde m es 0, n es 0, R⁶ es O, R¹² está ausente y R⁷ es H.

25 El compuesto de la fórmula XLIV se puede convertir en el compuesto de la fórmula XLV por medio de la esterificación del compuesto de la fórmula XLIV con metanol, etanol o propanol. La reacción se puede llevar a cabo ya sea por medio del uso de un catalizador por ejemplo H₂SO₄, TsOH y similares o por medio del uso de un agente de deshidratación por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de esterificación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (j').

30 El compuesto de la fórmula XLV es el compuesto de la fórmula I donde m es 0, n es 0 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

35 Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

40

45

50

55

60

Esquema de Reacción 4

5

10

15

20

25

30

35

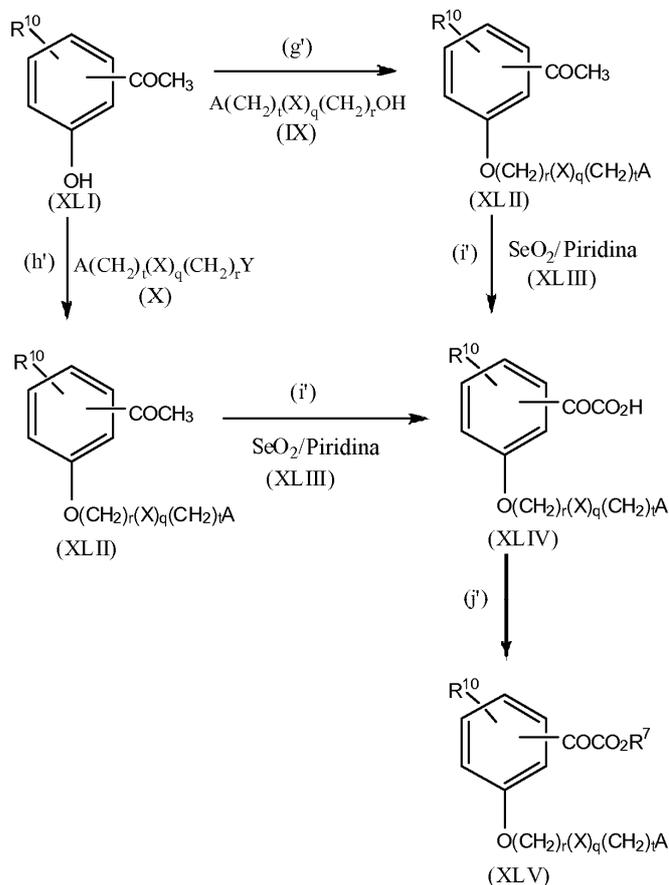
40

45

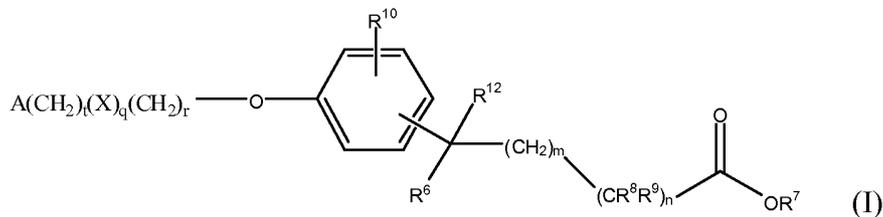
50

55

60



El compuesto de la fórmula I donde m es 1, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R^{10} es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 de átomos de carbono, R^6 es O y R^{12} está ausente, R^7 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R^8 y R^9 es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R^{11}) en donde R^{11} es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



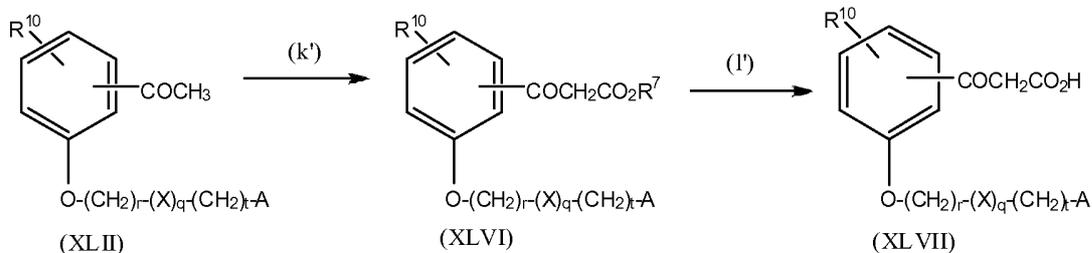
en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 5. En el esquema de reacción del esquema 5, A, q, t, r, R^7 y R^{10} son como se describiera anteriormente. Y es un grupo saliente.

El compuesto de la fórmula XLII (preparado de la misma manera como se describiera en la reacción del esquema 4) se

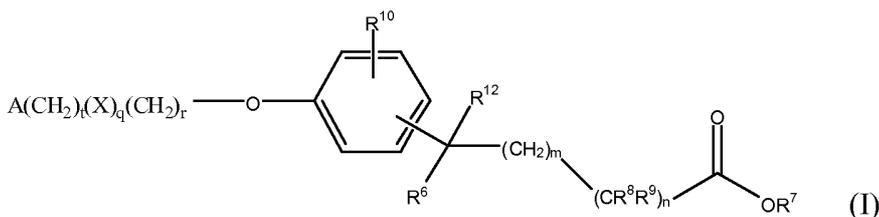
puede hacer reaccionar con carbonato de dialquilo por vía de la reacción de la etapa (k') en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio y similares. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes convencionales tales como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares seguido por la adición de carbonato de dialquilo tal como carbonato de dimetilo o dietilo o dipropilo para producir el compuesto correspondiente de la fórmula XLVI. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de alquilación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (k'). El compuesto de la fórmula XLVI es el compuesto de la fórmula I donde m es 1, n es 0, R⁶ es O, R¹² está ausente y R⁷ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula XLVI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XLVII por vía de la etapa de reacción (l') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (f). El compuesto de la fórmula XLVII es el compuesto de la fórmula I donde m es 1, n es 0 y R⁷ es H. Las técnicas convencionales tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización se pueden utilizar para purificar los productos.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector se puede desproteger utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 5



El compuesto de la fórmula I donde m es de 2 a 4, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es O y R¹² está ausente, R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 6.

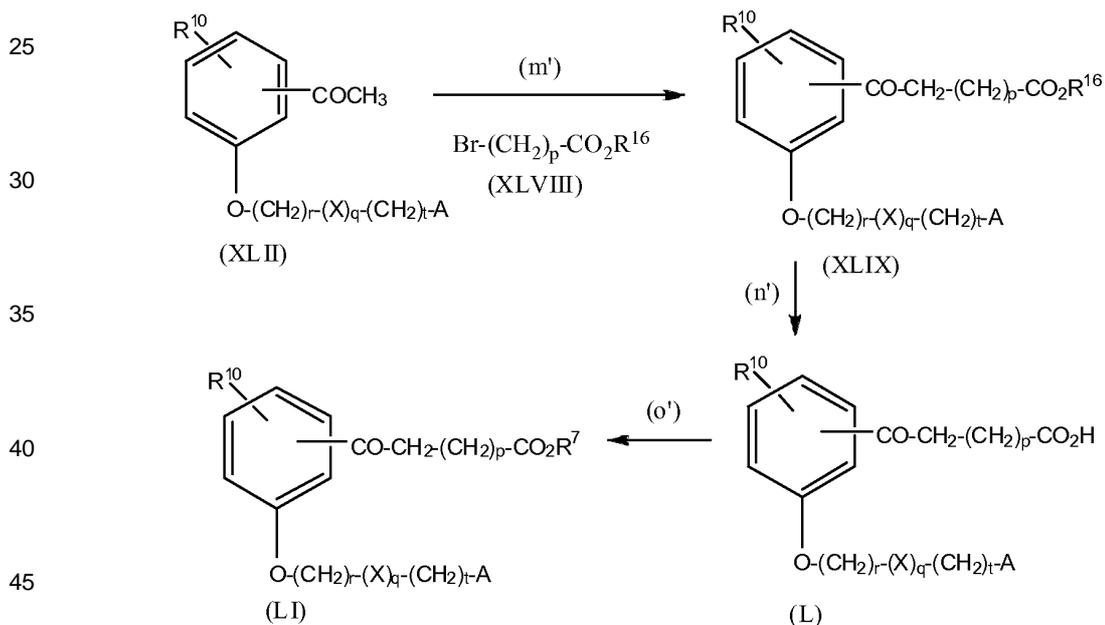
En el esquema de reacción del esquema 6, A, t, r, q, R⁷ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente. R⁶ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono o un grupo bencilo y p es de 1 a 3. El compuesto de la fórmula XLII (preparado de la misma manera como se describiera en la reacción del esquema 4) se puede convertir en el compuesto de la fórmula XLIX por vía de la reacción de la etapa (m') por medio de la alquilación del compuesto de la fórmula XLII con el compuesto de la fórmula XLVIII. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de aproximadamente un equivalente molar de una base convencional que convierte la acetofenona a éster 3-ceto (es decir éster gamma-ceto). Al llevar cabo esta reacción se prefiere generalmente pero no está limitado a utilizar sales de metales alcalinos de hexametildisilano tal como bis-(trimetilsilil)amida de litio y similares. Generalmente esta reacción se lleva a cabo en disolventes inertes tales como tetrahidrofurano: 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de -65°C a 25°C. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de alquilación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (m').

El compuesto de la fórmula XLIX se puede convertir en el compuesto de la fórmula L por vía de la reacción de la etapa (n') donde X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R⁷ es H por medio de la hidrólisis de éster o un compuesto de la fórmula L donde X es C(O) y r es 0 y t es 0 y R⁷ es H por medio de la hidrogenación catalítica. Cualquiera de los procedimientos convencionales de hidrólisis de éster e hidrogenación catalítica para retirar un grupo bencilo se puede utilizar para producir el compuesto de la fórmula L. El compuesto de la fórmula L es el compuesto de la fórmula I donde m es de 2 a 4, n es 0, R⁶ es O, R¹² está ausente y R⁷ es H. El compuesto de la fórmula L se puede convertir en el compuesto de la fórmula LI por vía de la reacción de la etapa (o') donde R⁷ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono de la misma manera como se describiera en la reacción de la etapa (c). El compuesto de la fórmula LI es el compuesto de la fórmula I donde m es de 2 a 4, n es 0 y R⁷ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Las técnicas convencionales tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización se pueden utilizar para purificar los productos.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

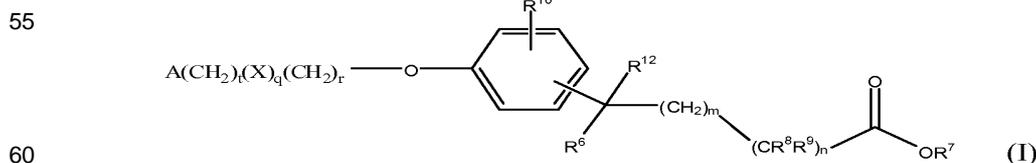
Esquema de Reacción 6

20



50

El compuesto de la fórmula I en donde m es de 0 a 3, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 1, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es O y R¹² está ausente, R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 7.

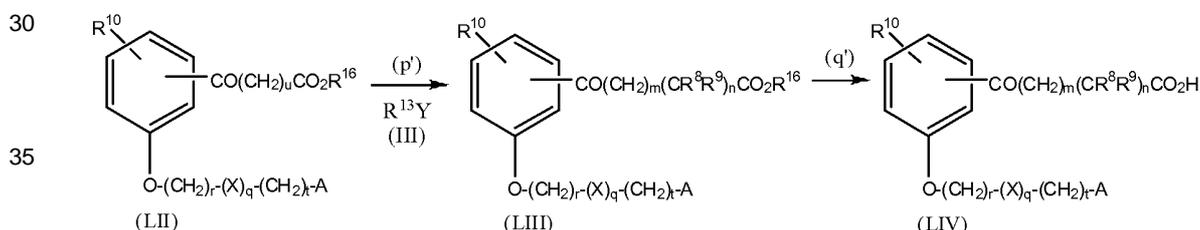
5 En el esquema de reacción del esquema 7, A, t, r, m, n, q, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente y u es de 1 a 4. R¹⁶ es grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo. R¹³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono e Y es un haluro.

10 El compuesto de la fórmula LII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LIII de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en la reacción de la etapa (c'). El compuesto de la fórmula LIII es el compuesto de la fórmula I en donde m es de 0 a 3, n es 1 y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula LIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LIV por vía de la reacción de la etapa (q') donde X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R⁷ es H por medio de la hidrólisis de éster o un compuesto de la fórmula LIV donde X es C(O) y r es 0 y t es 0 y R⁷ es H por medio de la hidrogenación catalítica. Cualquiera de los procedimientos convencionales de hidrólisis de éster e hidrogenación catalítica se puede utilizar para producir el compuesto de la fórmula LIV.

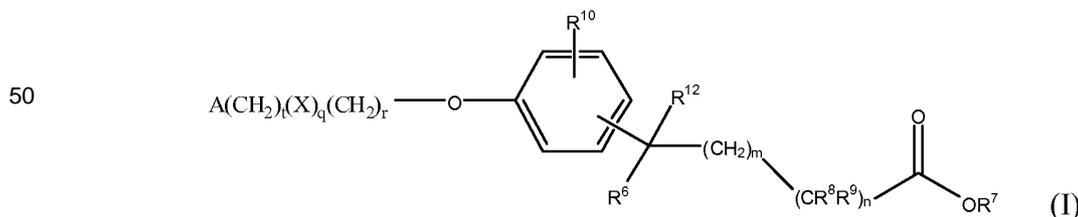
15 El compuesto de la fórmula LIV es el compuesto de la fórmula I donde m es de 0 a 3, n es 1, R⁶ es O, R¹² está ausente y R⁷ es H. Las técnicas convencionales tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización se pueden utilizar para purificar los productos.

20 Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

25 Esquema de Reacción 7



40 El compuesto de la fórmula I donde m es 0, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es hidroxilo y R¹² es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 8.

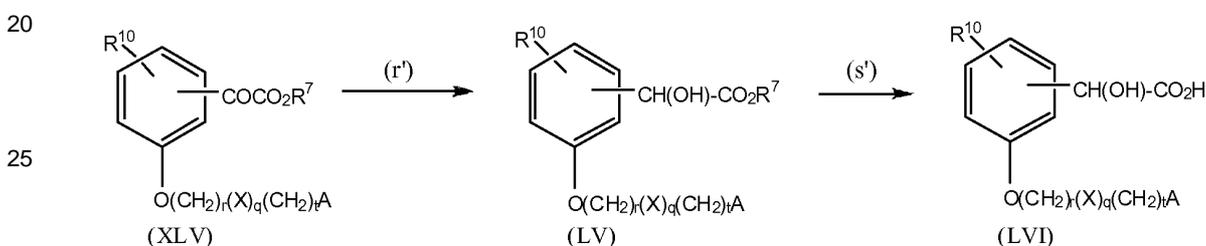
60 En la reacción del esquema 8, A, t, r, q, R⁶, R⁷ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente.

El compuesto de la fórmula XLV (preparado de la misma manera como se describiera en la reacción del esquema 4) se

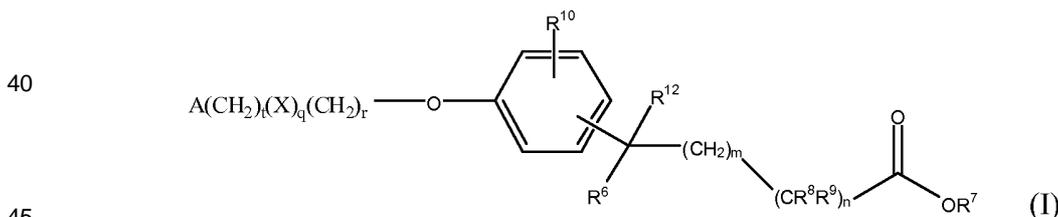
5 puede convertir en el compuesto de la fórmula LV por vía de la reacción de la etapa (r') por medio de la hidrogenación de un ácido alfa-ceto utilizando un catalizador por ejemplo rodio-{amidofosfin-fosfinita} (Tetrahedron: Asymmetry, Volumen 8, No. 7, 1083-1099, 1997), [Ru₂Cl₄(BINAP)₂](NEt₃) (documento EP-A-0 295 890) y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas hidrogenaciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (r').
 10 Utilizando la HPLC se pueden separar las mezclas racémicas de la fórmula LV. (Chirality 11:420-425 (1999)). El compuesto de la fórmula LV es el compuesto de la fórmula I donde m es 0, n es 0, R⁶ es hidroxilo, R¹² es hidrógeno y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula LV se puede convertir en el compuesto de la fórmula LVI donde R⁷ es H de la misma manera como se describiera en la reacción de la etapa (f). El compuesto de la fórmula LVI es el compuesto de la fórmula I donde m es 0, n es 0 y R⁷ es H. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 8



35 El compuesto de la fórmula I donde m es 1, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es hidroxilo y R¹² es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 9.

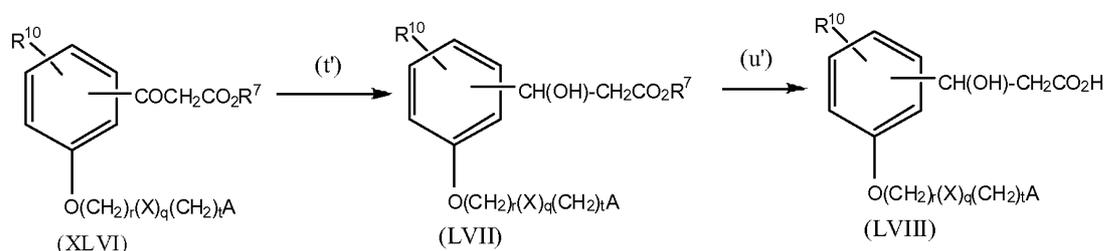
50 En la reacción del esquema 9, A, t, r, q, R⁷ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente.

55 El compuesto de la fórmula XLVI (preparado de la misma manera como se describiera en la reacción del esquema 5) se puede convertir en el compuesto de la fórmula LVII por vía de la reacción de la etapa (t') por medio de la reducción del grupo beta-ceto a un grupo de alcohol. La reacción se puede llevar a cabo por medio de la utilización de un agente de reducción convencional que convierte la cetona a un alcohol por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo por medio de la hidrogenación utilizando un catalizador de níquel Raney que ha sido tratado con ácido tartárico (Harada, T.; Izumi, Y. Chem Lett. 1978, 1195-1196) o la hidrogenación con un catalizador de rutenio homogéneo quiral (Akutagawa, S.; Kitamura, M.; Kumobayashi, H.; Noyori, R.; Ohkuma, T.; Sayo, N.; Takaya, M. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856-5858). La reducción también se puede llevar a cabo por medio de la utilización de borohidruro de sodio en disolventes tales como metanol, etanol y similares. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 0°C a 25°C. Las mezclas racémicas de la fórmula LVII se pueden separar por medio del uso de la HPLC. (Chirality 11:420-425 (1999)).

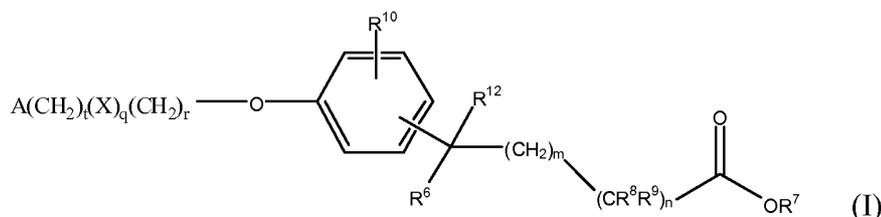
El compuesto de la fórmula LVII es el compuesto de la fórmula I donde m es 1, n es 0, R⁶ es hidroxilo, R¹² es hidrógeno y R⁷ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El compuesto de la fórmula LVII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LVIII por vía de la reacción de la etapa (u') donde R⁷ es H de la misma manera como se describiera en la reacción de la etapa (f). El compuesto de la fórmula LVIII es el compuesto de la fórmula I donde m es 1, n es 0 y R⁷ es H. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 9



El compuesto de la fórmula I donde m es de 2 a 4, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 0, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 10.

En la reacción del esquema 10, A, t, r, q, R⁷ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente. R¹⁶ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo y p es de 1 a 3.

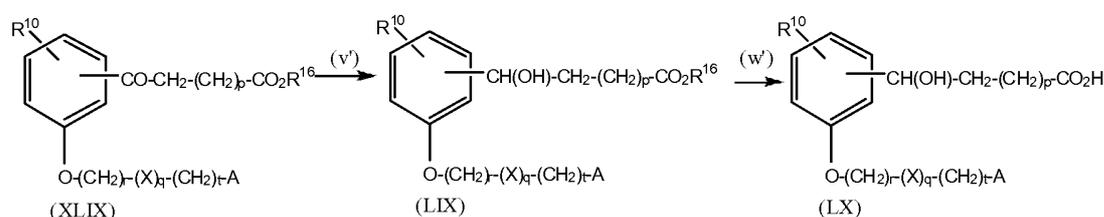
El compuesto de la fórmula XLIX (preparado de la misma manera como se describiera en la reacción del esquema 6) se puede convertir en el compuesto de la fórmula LIX por vía de la reacción de la etapa (v') por medio de la reducción del grupo cetona a un grupo alcohol. La reacción se puede llevar a cabo por medio de la utilización de un agente de reducción convencional que convierte la cetona a alcohol. Al llevar a cabo esta reacción se prefiere generalmente pero no se limita a utilizar borohidruro de sodio como el agente de reducción. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en disolventes tales como metanol, etanol y similares. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 0°C a 25°C. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización. Las mezclas racémicas de la fórmula LIX se pueden separar por medio del uso de la HPLC. (Chirality 11:420-425 (1999)). El compuesto de la fórmula LIX es el compuesto de la fórmula I donde m es de 2 a 4, n es 0, R⁶ es hidroxilo, R¹² es hidrógeno y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El compuesto de la fórmula LIX se puede convertir en el compuesto de la fórmula LX donde R⁷ es H por medio de la

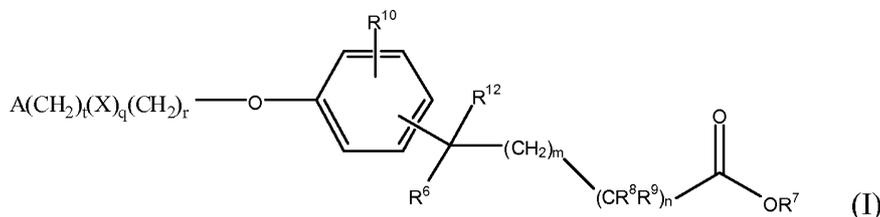
hidrólisis de éster o la hidrogenación catalítica por vía de la reacción de la etapa (w') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (f). Cualquiera de los procedimientos convencionales de hidrólisis de éster o hidrogenación catalítica producirá el compuesto de la fórmula I donde R¹ es H. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 10



El compuesto de la fórmula I donde m es de 0 a 3, q es 0 o 1, t es 0 o 1 y r es 0, 1 o 2, n es 1, R¹⁰ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R⁶ es hidroxilo y R¹² es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y uno de R⁸ y R⁹ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el otro es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es C(O), r es 0 y t es 0; X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describiera anteriormente, se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 11.

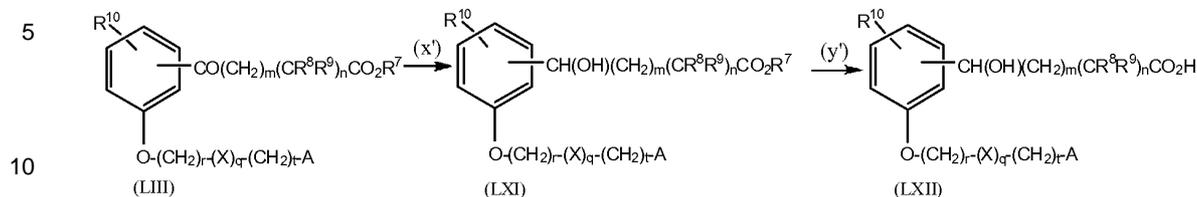
En la reacción del esquema 11, A, t, r, q, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se describiera anteriormente. El compuesto de la fórmula LIII (preparado de la misma manera como se describiera en la reacción del esquema 7) se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXI por vía de la reacción de la etapa (x') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en la reacción de la etapa (v').

Las mezclas racémicas de la fórmula LXI se pueden separar por medio del uso de la HPLC. (Chirality 11:420-425 (1999). El compuesto de la fórmula LXI es el compuesto de la fórmula I donde m es de 0 a 3, n es 1, R⁶ es hidroxilo, R¹² es H y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El compuesto de la fórmula LXI se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXII donde R⁷ es H por vía de la reacción de la etapa (y') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en la reacción de la etapa (f'). El compuesto de la fórmula LXII es el compuesto de la fórmula I donde m es de 0 a 3, n es 1, R⁶ es hidroxilo, R¹² es H y R⁷ es H.

El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización. Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector puede ser desprotegido utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como aquellos descritos en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 11



15 El compuesto de la fórmula IX, donde t es 0 o 1, r es 0, 1 o 2 y q es 0, es decir los compuestos de la fórmula:



20 y el compuesto de la fórmula X, donde t es 0 o 1, r es 0, 1 o 2 y q es 0, es decir los compuestos de la fórmula:



se pueden preparar por vía del esquema de reacción del esquema 12.

25 En la reacción del esquema 12, A es como se describiera anteriormente. Y es un grupo saliente.

30 El compuesto de la fórmula LXIII se puede reducir al compuesto de la fórmula LXIV por vía de la reacción de la etapa (z'). La reacción se lleva a cabo utilizando un agente de reducción convencional por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio-aluminio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de reducción se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (z'). El compuesto de la fórmula LXIV es el compuesto de la fórmula IX donde t es 0 y r es 1.

35 El compuesto de la fórmula LXIV se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXV por medio del desplazamiento de un grupo hidroxilo con un grupo halógeno, el halógeno preferido es bromo o cloro. Los reactivos de halogenación apropiados incluyen pero no están limitados a cloruro de tionilo, bromuro, tribromuro de fósforo, tetrabromuro de carbono y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de halogenación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (a).

40 El compuesto de la fórmula LXV es el compuesto de la fórmula X donde t es 0 y r es 1. El compuesto de la fórmula LXV se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXVI por medio de la reacción del compuesto LXV con un cianuro de metal alcalino por ejemplo cianuro de sodio o potasio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, sulfóxido de dimetilo. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la preparación de nitrilo se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (b).

45 El compuesto de la fórmula LXVI se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXVII por vía de la etapa de reacción (c) por medio de la hidrólisis ácida o básica. Al llevar a cabo esta reacción se prefiere generalmente utilizar la hidrólisis básica, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la hidrólisis de nitrilo se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (c).

50 El compuesto de la fórmula LXVII se puede reducir para proporcionar el compuesto de la fórmula LXVIII por vía de la reacción de la etapa (d). Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en la reacción de la etapa (z'). El compuesto de la fórmula LXVIII es el compuesto de la fórmula IX donde t es 1 y r es 1.

55 El compuesto de la fórmula LXVIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXIX por vía de la reacción de la etapa (e) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (a). El compuesto de la fórmula LXIX es el compuesto de la fórmula X donde t es 1 y r es 1.

60 El compuesto de la fórmula LXIX se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXX por vía de la reacción de la etapa (f) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (b). El compuesto de la fórmula LXX se puede hidrolizar por medio de un ácido o una base para proporcionar el

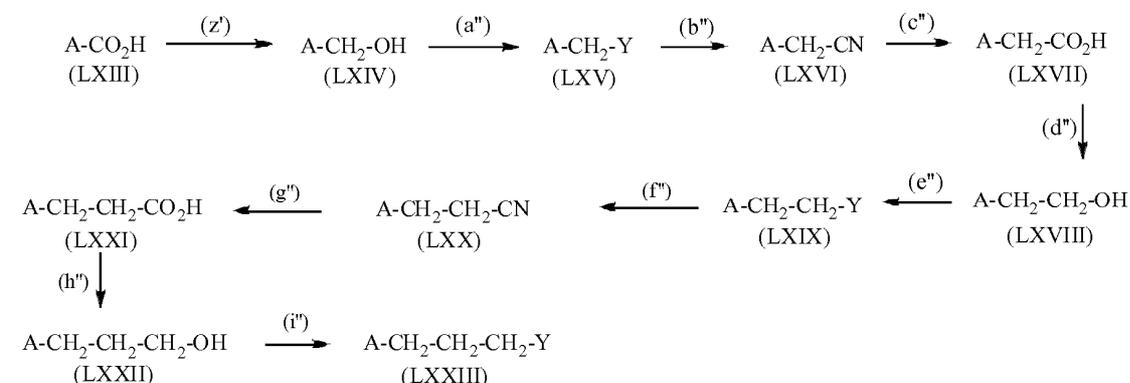
compuesto de la fórmula LXXI por vía de la reacción de la etapa (g).

El compuesto de la fórmula LXXI se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXII por vía de la reacción de la etapa (h) de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (z'). El compuesto de la fórmula LXXII es el compuesto de la fórmula IX donde t es 1 y r es 2.

El compuesto de la fórmula LXXII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXIII por vía de la reacción de la etapa (i'') de la misma manera como se describiera anteriormente en este documento en conexión con la reacción de la etapa (a''). El compuesto de la fórmula LXXIII es el compuesto de la fórmula X donde t es 1 y r es 2.

El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización. Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

Esquema de Reacción 12



El compuesto de la fórmula IX, donde t es 0 o 1, r es 0, 1 o 2, q es 1 y X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



y el compuesto de la fórmula X, donde t es 0 o 1, r es 0, 1 o 2, q es 1 y X es NH(R¹¹) en donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



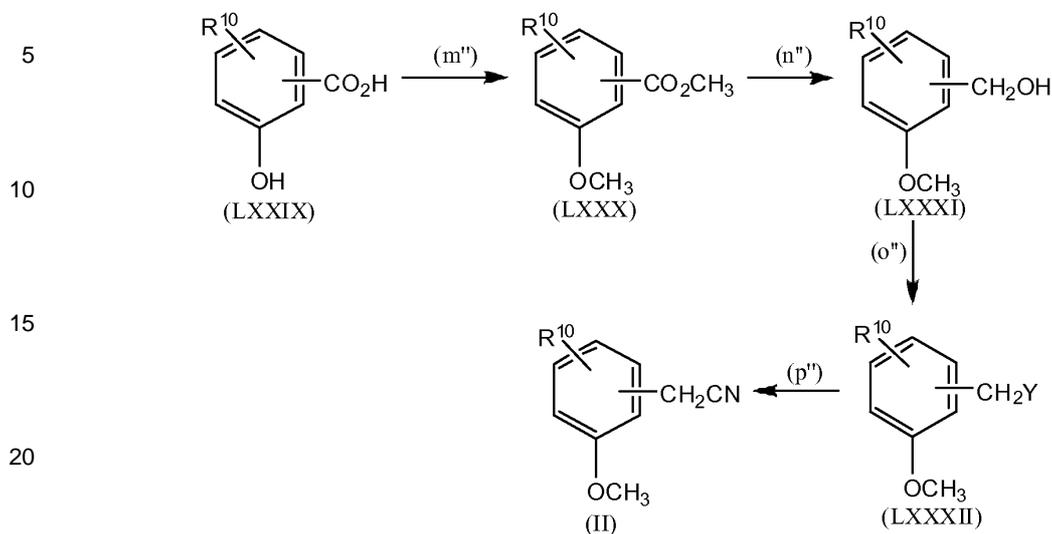
se pueden preparar por vía del esquema de reacción del esquema 13.

En el esquema de reacción del esquema 13, A, t, r y R¹¹ son como se describiera anteriormente. Y es cloro o bromo. El compuesto de la fórmula LXXIV puede ser mesilado para proporcionar el compuesto de la fórmula LXXV por vía de la reacción de la etapa (j). Cualquiera de las condiciones convencionales para llevar a cabo la reacción de mesilación de un grupo hidroxilo se puede utilizar para llevar a cabo la etapa (j). El compuesto de la fórmula LXXV luego se calienta con el compuesto de la fórmula LXXVI para producir el compuesto de la fórmula LXXVII. Cualquiera de las condiciones convencionales para producir alcoholes de amino se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (k). El compuesto de la fórmula LXXVII es el compuesto de la fórmula IX.

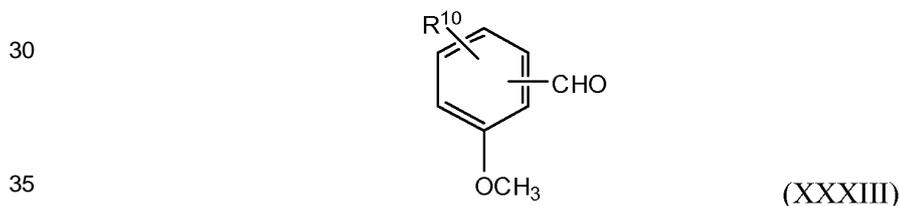
En el compuesto de la fórmula LXXVII, un alcohol puede ser desplazado por cloro o bromo por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula LXXVII con cloruro de tionilo, bromo, tribromuro de fósforo, cloruro de oxalilo, tetrabromuro de carbono y similares para producir el compuesto de la fórmula LXXVIII. Cualquier procedimiento convencional para desplazar un alcohol con cloro o bromo se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (l). El compuesto de la fórmula LXXVIII es el compuesto de la fórmula X.

Si A es fenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo, se prefiere generalmente proteger los grupos hidroxilo. El grupo protector adecuado puede estar descrito en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El grupo protector

Esquema de Reacción 14



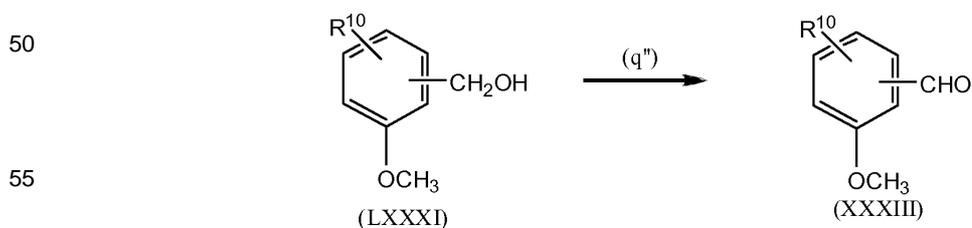
25 El compuesto de la fórmula XXXIII donde R^{10} es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



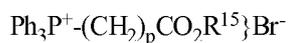
se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 15.

40 En el esquema de reacción del esquema 15, R^{10} es como se definiera anteriormente. El compuesto de la fórmula LXXXI se puede convertir en el compuesto de la fórmula XXXIII por vía de la reacción de la etapa (q) por medio de la oxidación de alcohol al aldehído. La reacción se puede llevar a cabo utilizando un agente de oxidación adecuado por ejemplo clorocromato de piridinio o sulfóxido de dimetilo activado por 2,4,6-tricloro[1,3,5]-triazina (cloruro cianúrico, TCT) bajo condiciones de oxidación de Swern (J.O.C. 2001, 66, 7907-7909) y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de oxidación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (q).

Esquema de Reacción 15



60 El compuesto de la fórmula XXXIV donde p es de 2 a 4 y R^{15} es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo, es decir los compuestos de la fórmula:



(XXXIV)

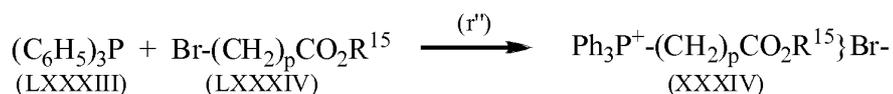
5

se puede preparar por vía de la reacción del esquema 16.

En el esquema de reacción del esquema 16, R^{15} y p son como se definiera anteriormente. El compuesto de la fórmula LXXXIII se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula LXXXIV por vía de la reacción de la etapa (r) para proporcionar el compuesto de la fórmula XXXIV. Cualquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la reacción de trifetilfosfina con hidroháluro se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (r).

Esquema de Reacción 16

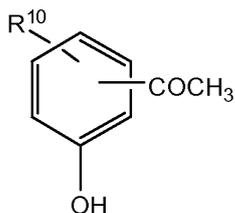
15



20

El compuesto de la fórmula XLI donde R^{10} es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:

25



30

(XLI)

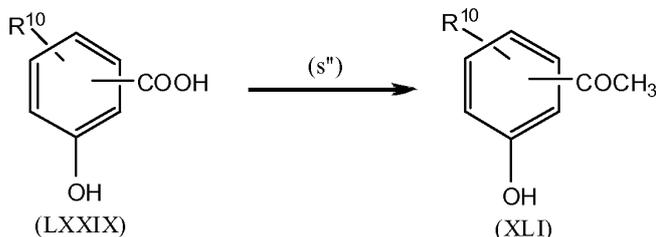
se puede preparar por vía del esquema de reacción del esquema 17.

En el esquema de reacción del esquema 17, R^{10} es como se definiera anteriormente. El compuesto de la fórmula XLI se puede sintetizar de acuerdo con el procedimiento de George M Rubottom y colaboradores J. Org. Chem. 1983, 48, 1550-1552.

40

Esquema de Reacción 17

45



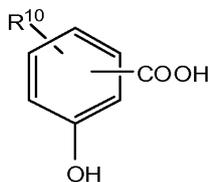
50

El compuesto de la fórmula LXXIX donde R^{10} es halo, es decir los compuestos de la fórmula:

55

60

5



(LXXIX)

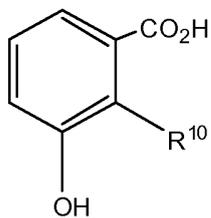
10 está ya sea comercialmente disponible o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía siguiente:

1. 3-Br o F-2-OHC₆H₃CO₂H
Canadian Journal of Chemistry (2001), 79(11) 1541-1545.
- 15 2. 4-Br-2-OHC₆H₃CO₂H
WO 9916747 o JP 04154773.
3. 2-Br-6-OHC₆H₃CO₂H
JP 47039101.
- 20 4. 2-Br-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 9628423.
5. 4-Br-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 2001002388.
6. 3-Br-5-OHC₆H₃CO₂H
Journal of labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (1992), 31 (3), 175-82.
- 25 7. 2-Br-5-OHC₆H₃CO₂H y 3-Cl-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 9405153 y US 5519133.
8. 2-Br-4-OHC₆H₃CO₂H y 3-Br-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 20022018323
9. 2-Cl-6-OHC₆H₃CO₂H
- 30 JP 06293700
10. 2-Cl-3-OHC₆H₃CO₂H
Proceedings of the Indiana Academy of Science (1983), Volume date 1982, 92, 145-51.
11. 3-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 2002000633 y WO 2002044145.
- 35 12. 2-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 9745400.
13. 5-I-2-OHC₆H₃CO₂H y 3-I, 2-OHC₆H₃CO₂H
Z. Chem. (1976), 16(8), 319-320.
14. 4-I-2-OHC₆H₃CO₂H
- 40 Journal of Chemical Research, Synopses (1994), (11), 405.
15. 6-I-2-OHC₆H₃CO₂H
US 4932999.
16. 2-I-3-OHC₆H₃CO₂H y 4-I-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 9912928.
- 45 17. 5-I-3-OHC₆H₃CO₂H
J. Med. Chem. (1973), 16(6), 684-7.
18. 2-I-4-OHC₆H₃CO₂H
Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 459-77.
19. 3-I-4-OHC₆H₃CO₂,
- 50 J.O.C. (1990), 55(18), 5287-91.

El compuesto de la fórmula LXXIX, donde R¹⁰ es alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:

55

60



(LXXIX)

5

10 se puede sintetizar por vía de la reacción del esquema 18.

En la reacción del esquema 18, R¹⁵ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. P es un grupo protector de hidroxilo. El compuesto de la fórmula LXXXV se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXXVI por vía de la reacción de la etapa (t) por medio de la protección del grupo fenol por un grupo protector adecuado. Las condiciones adecuadas para el grupo protector pueden estar descritas en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

15

El compuesto de la fórmula LXXXVI se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXXVII por medio de la oxidación de aldehído a ácido carboxílico, la reacción se puede llevar a cabo por medio del uso de reactivos de oxidación adecuados por ejemplo, clorocromato de piridinio, permanganato de potasio, permanganato de sodio y similares. Cualquiera de las condiciones adecuadas en estas reacciones de oxidación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (u).

20

El compuesto de la fórmula LXXXVII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXIX por vía de la reacción de la etapa (v) donde R¹⁰ es alcoxi que tiene 1 átomo de carbono por medio de la desprotección del grupo protector. Las condiciones de desprotección adecuadas pueden estar descritas en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene.

25

El compuesto de la fórmula LXXXVII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXXVIII por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula LXXXVII con tribromuro de boro o tricloruro de boro utilizando un disolvente por ejemplo diclorometano durante 4 a 48 horas a la temperatura de -72°C a 0°C. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (w).

30

El compuesto de la fórmula LXXXVIII se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXXIX por medio de la esterificación del compuesto de la fórmula LXXXVIII con metanol o etanol. La reacción se puede llevar a cabo ya sea por medio del uso de catalizadores por ejemplo H₂SO₄, TsOH y similares o por medio del uso de un agente de deshidratación por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida y similares. Cualquiera de las condiciones convencionales en estas reacciones de esterificación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (x).

35

El compuesto de la fórmula LXXXIX se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXXX por medio de la eterificación o alquilación del compuesto de la fórmula LXXXIX con haluro de alquilo que tiene de 2 a 3 átomos de carbono por medio del uso de una base adecuada por ejemplo carbonato de potasio, hidruro de sodio, piridina y similares. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes convencionales, tales como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de 0°C a 40°C. Cualquiera de las condiciones adecuadas en estas reacciones de alquilación se puede utilizar para llevar a cabo la reacción de la etapa (y).

45

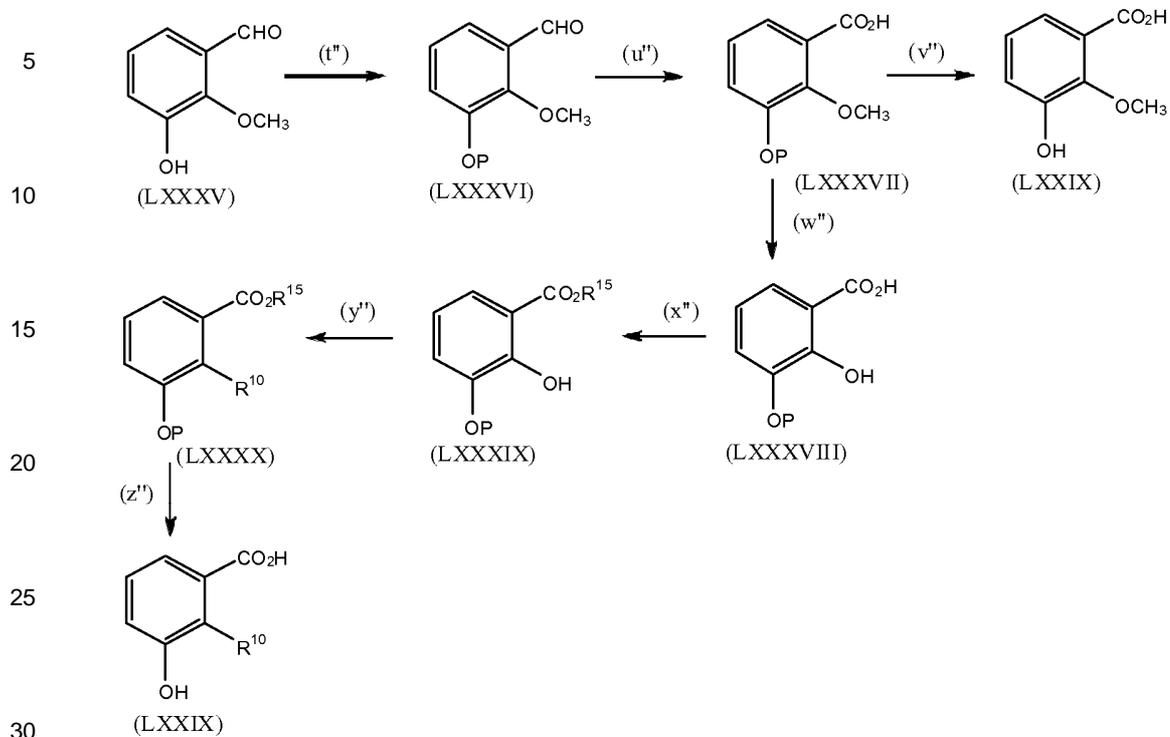
El compuesto de la fórmula LXXXX se puede convertir en el compuesto de la fórmula LXXIX por vía de la reacción de la etapa (z) donde R¹⁰ es alcoxi que tiene de 2 a 3 átomos de carbono por medio de la desprotección del grupo protector. Las condiciones de desprotección adecuadas pueden estar descritas en the Protective Groups in Organic Synthesis de T. Greene. El producto se puede aislar y purificar por medio de técnicas tales como la extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

50

55

60

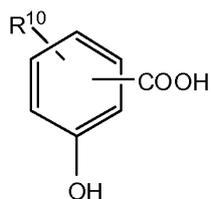
Esquema de Reacción 18



El compuesto de la fórmula LXXIX, donde R¹⁰ es alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:

35

40



(LXXIX)

45

ya sea está disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía siguiente:

50

1. 2-OMe-4-OHC₆H₃CO₂H

US 2001034343 o WO 9725992.

55

2. 5-OMe-3-OHC₆H₃CO₂H

J.O.C (2001), 66(23), 7883-88.

3. 2-OMe-5-OHC₆H₃CO₂H

US 6194406 (Página 96) y Journal of the American Chemical Society (1985), 107(8), 2571-3.

4. 3-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H

Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56.

5. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H

WO 9626176

6. 2-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H

Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-8.

60

JP 07070025.

7. 3-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H

WO 9626176.

8. 3-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H

JP 07206658, DE 2749518.

9. 4-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H

5 Farmacia (Bucharest) (1970), 18(8), 461-6.

JP 08119959.

10. 2-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H y 2-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H

Adaptar la síntesis del documento US 6194406 (Página 96) por medio del uso de yoduro de propilo y yoduro de etilo.

11. 4-OPr-3-OHC₆H₃CO₂H

10 Adaptar la síntesis del documento WO 9626176

12. 2-OPr-4-OHC₆H₃CO₂H

Adaptar la síntesis de Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-8 por medio del uso de haluro de propilo.

13. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H

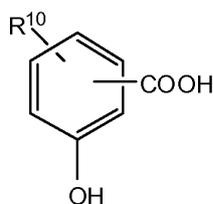
Biomedical Mass Spectrometry (1985), 12(4), 163-9.

15 14. 3-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H

Adaptar la síntesis de Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56 por medio del uso de haluro de propilo.

El compuesto de la fórmula LXXIX, donde R¹⁰ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:

20



25

(LXXIX)

30 ya sea está disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía siguiente:

1. 5-Me-3-OHC₆H₃CO₂H y 2-Me-5-OHC₆H₃CO₂H

WO 9619437.

J.O.C. 2001, 66, 7883-88.

35 2. 2-Me-4-OHC₆H₃CO₂H

WO 8503701.

3. 3-Et-2-OHC₆H₃CO₂H y 5-Et-2-OHC₆H₃CO₂H

J. Med. Chem. (1971), 14(3), 265.

4. 4-Et-2-OHC₆H₃CO₂H

40 Yaoxue Xuebao (1998), 33(1), 67-71.

5. 2-Et-6-OHC₆H₃CO₂H y 2-n-Pr-6-OHC₆H₃CO₂H

J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1979), (8), 2069-78.

6. 2-Et-3-OHC₆H₃CO₂H

JP 10087489 y WO 9628423.

45 7. 4-Et-3-OHC₆H₃CO₂H

J.O.C. 2001, 66, 7883-88.

WO 9504046.

8. 2-Et-5-OHC₆H₃CO₂H

J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9.

50 9. 2-Et-4-OHC₆H₃CO₂H y 3-Et-4-OHC₆H₃CO₂H

JP 04282345.

10. 3-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H

J.O.C (1991), 56(14), 4525-29.

11. 4-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H

55 EP 279630.

12. 5-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H

J. Med. Chem (1981), 24(10), 1245-49.

13. 2-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H

WO 9509843 y WO 9628423.

60 14. 4-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H

WO 9504046.

15. 2-n-Pr-5-OHC₆H₃CO₂H

La síntesis se puede adaptar de J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9 por medio del uso de alfa-formilvalerato de etilo.

16. 3-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H

Polymer (1991), 32(11) 2096-105.

5 17. 2-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H

El 3-propilfenol puede ser metilado a 3-Propilanisol, el cual luego se formiló a 4-Metoxi-3-benzaldehído. El aldehído se puede oxidar por medio del reactivo de Jones para proporcionar el ácido correspondiente y la desprotección del grupo metilo por medio de BBr₃ proporcionará el compuesto del título.

18. 1. 3-Et-5-OHC₆H₃CO₂H y 3-Pr-n-5-OHC₆H₃CO₂H

10 Adaptar la síntesis de J.O.C. 2001, 66, 7883-88 por medio del uso de 2-Etilacroleína y 2-Propilacroleína.

USO DE UN COMPUESTO EN UN TRATAMIENTO

15 La presente invención proporciona un compuesto tal como se reivindica para usar en reducir los niveles de ácido úrico en un sujeto mamífero o incrementar la excreción de ácido úrico de un sujeto mamífero. El nivel de ácido úrico en un mamífero se puede determinar utilizando cualquier medida convencional. Típicamente, se determina el nivel de ácido úrico en la sangre. El ácido úrico también se puede depositar o precipitar en tejidos, dando por resultado depósitos (por ejemplo tofos) que pueden ser afectados al elevar o disminuir las concentraciones de ácido úrico en la sangre y lo cual puede contribuir en forma opuesta a la circulación de ácido úrico. La presente invención proporciona un compuesto tal como se reivindica para para usar en el tratamiento o prevención de una variedad de afecciones que incluyen gota, hiperuricemia, niveles elevados de ácido úrico que no alcanzan los niveles que justifican usualmente un diagnóstico de hiperuricemia y cálculos renales. En el presente documento, se describe el uso de un compuesto de esta divulgación para tratar o prevenir la disfunción renal, enfermedad cardiovascular, factor de riesgo cardiovascular y deterioro cognitivo. Al disminuir los niveles de ácido úrico, la administración de los compuestos tal como se reivindican disminuye la velocidad del progreso de la enfermedad renal. Un nivel elevado de ácido úrico ha sido identificado como un factor de riesgo para una enfermedad cardiovascular. Se ha mostrado una correlación significativa entre el nivel elevado de ácido úrico y el deterioro cognitivo en adultos mayores. (Schretlen, D.J. y colaboradores, "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", Neuropsychology (Enero de 2007) 21(1): 136-140). Por consiguiente, el en el presente documento se describe uso de un compuesto tal como se reivindica para tratar o prevenir el deterioro cognitivo, incluyendo el deterioro cognitivo en adultos de edad avanzada. Es bien sabido que las personas con Síndrome de Lesch-Nyhan tienen niveles elevados de ácido úrico y sufren las numerosas consecuencias de esta hiperuricemia, incluyendo la gota. De esta manera, la presente invención incluye el uso de un compuesto tal como se reivindica para reducir los niveles en la sangre y para incrementar la eliminación de ácido úrico para tratar a personas con el Síndrome de Lesch-Nyhan. El intervalo normal de ácido úrico en la sangre es entre 3,4 mg/dL y 7,0 mg/dL en los hombres, entre 2,4 mg/dL y 6,0 mg/dL en mujeres premenopáusicas y de 2,5 mg/dL a 5,5 mg/dL en niños. La formación/precipitación de cristales de urato ocurre típicamente en hombres a niveles de 6,6 mg/dL o más altos y en mujeres a niveles de 6,0 mg/dL o más altos. Esto ilustra que los niveles de ácido úrico que están dentro del comúnmente llamado intervalo normal pueden tener consecuencias indeseables de salud, incluso la producción de gota. También, lo que puede estar en el intervalo normal para la población en su conjunto puede ser elevado para el individuo. Las consecuencias cardiovasculares y otras consecuencias de ácido úrico elevado pueden ocurrir con niveles en la sangre adecuadamente dentro de estos intervalos "normales". Por lo tanto, un diagnóstico de hiperuricemia no es necesariamente un requisito para los efectos benéficos de los compuestos de la invención.

45 La presente divulgación incluye un compuesto tal como se reivindica para utilizar en el tratamiento o prevención de hiperuricemia asociada con gota, hipertensión, inflamación vascular, insuficiencia cardíaca, trastornos arterio-venosos, infarto de miocardio, apoplejía, pre-eclampsia, eclampsia, apnea del sueño, disfunción renal (incluyendo insuficiencia renal, enfermedad renal en etapa terminal [ESRD, por sus siglas en inglés]), trasplante de órganos, diuréticos, tiacidas, ciclosporina, aspirina, vitamina C, ácido nicotínico, levodopa (L-DOPA), fármacos citotóxicos y ciertos agentes antibacterianos (tal como pirozinamida), cirrosis, disfunción tiroidea, disfunción paratiroidea, cáncer pulmonar, anemia, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, síndrome de lisis tumoral, disfunción tiroidea o paratiroidea, Síndrome de Lesch-Nyhan, acto de fumar, consumo de alcohol y psoriasis. Esta invención incluye un compuesto tal como se reivindica para utilizar en el tratamiento o prevención de la hiperuricemia que puede conducir a la gota, formación de cristales de urato, disfunción renal, falla de injertos u órganos después del trasplante, trastornos endoteliales (tal como inflamación), insuficiencia cardíaca crónica, trastornos arterio-venosos, pre-eclampsia, eclampsia, hipertensión y deterioro cognitivo. En realizaciones de la presente invención que proporcionan un compuesto tal como se reivindica para utilizar en el tratamiento o prevención de la gota, los depósitos de ácido úrico en el tejido, que incluyen pero no están limitados a tofos, se reducen y la incidencia y gravedad de exacerbaciones de gota también se reducen.

60 El compuesto tal como se reivindica o una sal del mismo se puede administrar por medio de cualquier ruta convencional de administración sistémica. Preferiblemente, se administran por la ruta oral. Por consiguiente, se prefiere que el medicamento sea formulado para la administración oral. Otras rutas de administración que se pueden utilizar de acuerdo

con esta invención incluyen la ruta rectal, parenteral, por medio de inyecciones (por ejemplo inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal) o la ruta nasal.

Las realizaciones adicionales de cada uno de los usos y usos de un compuesto tal como se reivindica para utilizar en el tratamiento o prevención de una afección en un sujeto de la presente invención comprenden administrar cualquiera de las realizaciones del Compuesto tal como se reivindica o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Con el interés de evitar una redundancia innecesaria, cada uno de este agente y grupo de agentes no está siendo repetido, pero se incorporan en esta descripción de usos y usos de un compuesto tal como se reivindica para utilizar en el tratamiento o prevención de una afección en un sujeto como si se repitieran.

Un compuesto tal como se reivindica se puede utilizar en el tratamiento o prevención de una afección tal como se reivindica en sujetos mamíferos humanos y no humanos. La dosis óptima de un agente activo particular de la invención para un sujeto particular puede ser determinada en el entorno clínico por un especialista clínico experimentado. En el caso de la administración oral, el Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra generalmente a adultos en una dosis diaria de 1 mg a 2500 mg, más preferiblemente de 1 mg a 1200 mg, más preferiblemente de 400 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 600 mg a 800 mg, más preferiblemente de 600 mg a 1000 mg, administrada una vez o dos veces al día. El peso corporal promedio de un adulto típico es 60 a 70 kilogramos, de modo que los rangos de dosis apropiados expresados como mg/kg son aproximadamente de 0,015 a 42 mg/kg, más preferiblemente de 0,015 a 20 mg/kg, más preferiblemente de 6,6 a 13 mg/kg, más preferiblemente de 10 a 13 mg/kg, más preferiblemente de 10 a 16 mg/kg, administrada una vez o dos veces al día. Cuando se tratan niños, la dosis óptima es determinada por el médico del paciente. En el caso de la administración oral a un ratón, el Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran generalmente en una dosis diaria de 1 a 300 mg del agente por kilogramo de peso corporal. En vista de la potencia del Compuesto EH (Véase el Ejemplo 6, Tabla 6), los intervalos de dosificación listados anteriormente deben ser disminuidos por un factor de aproximadamente 10.

El Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en combinación con otros fármacos que disminuyen el ácido úrico. En estos casos, la dosis del Compuesto tal como se reivindica o sus sales es como se describiera anteriormente. Cualquier fármaco que disminuya el ácido úrico convencional o en investigación se puede utilizar en combinación con los compuestos tal como se reivindica. Los ejemplos de estos fármacos incluyen inhibidores de xantina oxidasa tales como alopurinol (de 100 mg/día a 1000 mg/día; más típicamente de 100 mg/día a 300 mg/día), febuxostat (de 40 mg/día a 120 mg/día; más específicamente de 60 mg/día a 80 mg/día) y oxipurinol; Puricasa/PEG-uricasa (de 4 mg a 12 mg cada dos semanas mediante la infusión); agentes uricosúricos tales como sulfipirazona (de 100 mg/día a 800 mg/día), probenecid (500 mg/día), losartan (de 25 mg/día a 200 mg/día, más típicamente de 50 mg/día a 100 mg/día), fenofibrato, JTT-552 (un inhibidor de URAT-1), benzbromarona (de 70 mg/día a 150 mg/día) y estatinas tal como atorvastatina (LIPITOR^{MR}). El otro fármaco que disminuye el ácido úrico se puede administrar en su cantidad usual o en una cantidad que es menor que la cantidad usual, ya sea por medio de la administración de dosis más bajas de este otro fármaco o por medio de la dosificación menos frecuente con este otro fármaco.

Los compuestos tal como se reivindican y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar junto con otros fármacos utilizados para disminuir el dolor asociado con los ataques de gota, por ejemplo fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), colchicina, corticosteroides y otros analgésicos.

En el transcurso de la disminución de los niveles de ácido úrico en la sangre se espera que los compuestos tal como se reivindican incrementarán los niveles de ácido úrico en la orina. Para incrementar el pH de la orina y mejorar en consecuencia la solubilidad del ácido úrico, el citrato o bicarbonato, por ejemplo, se puede administrar en conjunción con el compuesto tal como se reivindica.

Una mezcla del compuesto tal como se reivindica con uno o más fármacos diferentes que disminuyen el ácido úrico, analgésicos y agentes que incrementan el pH, se puede administrar al sujeto. Alternativamente, el compuesto tal como se reivindica o sal del mismo y uno o más fármacos diferentes que disminuyen el ácido úrico, analgésicos y agentes que incrementan el pH no se mezclan juntos para formar una mezcla sino que se administran independientemente al sujeto. Cuando los ingredientes activos no se mezclan juntos para formar una mezcla o composición individual es conveniente proporcionarlos en la forma de un equipo que comprende una o más dosis orales unitarias de un Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una o más dosis orales unitarias de uno o más fármacos que disminuyen el ácido úrico, analgésicos y agentes que incrementan el pH diferentes e instrucciones para administrar el Compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otros ingredientes activos. Preferiblemente, los componentes del equipo se empaquetan juntos, tal como en una caja o en un empaque vesicular.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describen otras realizaciones de las composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes biológicamente activos descritos anteriormente. Con el interés de evitar una redundancia innecesaria, cada uno de este agente y grupo de agentes no está siendo repetido, pero se incorporan en esta descripción de composiciones farmacéuticas como si se repitieran.

Preferiblemente, la composición se adapta para la administración oral, por ejemplo en la forma de una tableta, tableta recubierta, gragea, cápsula de gelatina dura o suave, solución, emulsión o suspensión. En general, la composición oral comprenderá de 1 mg a 2500 mg, más preferiblemente de 1 mg a 1200 mg, preferiblemente de 400 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 600 mg a 800 mg, más preferiblemente de 600 mg a 1000 mg, del compuesto tal como se reivindica o su sal. Es conveniente que el sujeto ingiera una o dos tabletas, tabletas recubiertas, grageas o cápsulas de gelatina al día. Sin embargo, la composición también se puede adaptar para la administración por cualquier otro medio convencional de administración sistémica que incluye por la ruta rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección, o nasal.

Los ingredientes activos se pueden procesar con portadores orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de composiciones farmacéuticas. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido estérico o sus sales y similares, por ejemplo, como portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para las cápsulas de gelatina suave son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo del carácter del ingrediente activo, usualmente no se requieren portadores en el caso de las cápsulas de gelatina suave, además de la gelatina suave misma. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservadores, solubilizadores, estabilizadores, agentes de humedecimiento, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

EJEMPLOS

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Cinco grupos de 4 hombres y mujeres normales, saludables recibieron una administración oral, individual de dosis cada vez mayores del Compuesto BI (n = 3 por grupo) o cápsulas de placebo (n = 1 por grupo) en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado. Los niveles de ácido úrico en la sangre se midieron antes y 24 horas después de la administración del tratamiento de estudio. El Compuesto BI se administró en dosis de 50, 100, 200, 400 u 800 mg.

La administración de una sola dosis del Compuesto BI dio por resultado una reducción significativa dependiente de la dosis en los niveles de ácido úrico. Los niveles de ácido úrico se elevaron en sujetos que recibieron el placebo. (Tabla 1)

Tabla 1

Porcentaje de Cambio en los Niveles de Ácido Úrico Después de una Sola Administración del Tratamiento de Estudio			
Tratamiento de Estudio	(N)	Porcentaje de Cambio Promedio	
Placebo	(5)	+8,4	
BI	50	(3) -8,8	
BI	100	(3) -13,4	
BI	200	(3) -18,9	
BI	400	(3) -35,0	
BI	800	(3) -32,7	

EJEMPLO COMPARATIVO 2

Dos grupos de 8 hombres y mujeres normales, saludables recibieron la administración oral de ya sea 800 mg del Compuesto BI una vez al día (n = 6 por grupo) o 400 mg del Compuesto BI dos veces al día (n = 6 por grupo) o cápsulas de placebo (n = 2 por grupo) en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado. Los niveles de ácido úrico en la sangre se midieron antes de la administración del tratamiento de estudio, 24 horas después de la primera administración del tratamiento de estudio y después de 7 días consecutivos de la administración del tratamiento de estudio.

La administración de una sola dosis del Compuesto BI dio por resultado una reducción significativa en los niveles de ácido úrico en ambos grupos de pacientes que recibieron el Compuesto BI (Tabla 2), como lo hizo la administración diaria durante 7 días (Tabla 3). Los niveles de ácido úrico en pacientes que recibieron cápsulas de placebo se elevaron en comparación con la línea de referencia 24 horas después de la primera administración y no cambiaron después de recibir el placebo diariamente durante 7 días.

Tabla 2

Porcentaje de Cambio en los Niveles de Ácido Úrico Después de una Sola Administración del Tratamiento de Estudio	(N)	Porcentaje de Cambio Promedio
Placebo	(4)	+4,9
BI 400 bid.	(6)	-54,0
BI 800 qd	(6)	-45,3

Tabla 3

Porcentaje de Cambio en los Niveles de Ácido Úrico Después de una Administración Diaria del Tratamiento de Estudio Durante Siete Días	(N)	Porcentaje de Cambio Promedio
Placebo	(4)	+0,5
BI 400 bid.	(6)	-56,7
BI 800 qd	(6)	-53,2

EJEMPLO COMPARATIVO 3: El Compuesto BI incrementa la excreción de ácido úrico en la orina de ratones tratados con el inhibidor de uricasa oxonato de potasio

El modelo para inducir la hiperuricemia implica el uso del inhibidor de uricasa (urato oxidasa) oxonato de potasio que causa un retardo en la degradación del ácido úrico a alantoína. Los humanos tienen poca o nada de actividad de uricasa, de modo que la inhibición de esta enzima con oxonato de potasio hace que el procesamiento de ácido úrico de un ratón sea más similar a aquel de los humanos. Los ratones macho C57/B16 de 11 semanas de edad (Harlan, Frederick, MD) se utilizaron en los estudios (8 por grupo experimental). Los ratones estuvieron recibiendo alimento estándar para roedor que se retiró una hora antes de la administración de oxonato de potasio. A los ratones se les administró una inyección intraperitoneal (i.p.) de oxonato de potasio (300 mg/kg) que se suspendió en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (HPMC). Después de 90 minutos, los ratones recibieron tratamientos por medio de la administración oral de alopurinol (20 mg/kg; Sigma, Saint Louis, MO), benzbromarona (30 o 100 mg/kg; Sigma) o el Compuesto BI (100 mg/kg) o vehículo (HPMC al 1%) y se inició la recolección de orina. La recolección de orina se realizó en 1, 3 y 5 horas después de los tratamientos con fármaco y el ácido úrico se midió con un ensayo colorimétrico (BioVision Research Products, Mountain View, California).

En la orina recolectada entre 3 y 5 horas después de la administración del fármaco, el Compuesto BI indujo un incremento significativo en el ácido úrico excretado contra el grupo de control de Oxonato. La benzbromarona en ambas dosis también indujo un incremento en la concentración de ácido úrico en la orina, aunque a un grado menor que el Compuesto BI. El alopurinol, el cual inhibe la síntesis de ácido úrico en el hígado y otros tejidos, redujo la concentración de ácido úrico en la orina.

(Tabla 4 y Figura 1).

Tabla 4

Grupo experimental	Ácido úrico en orina (mg/dl)
Oxonato 300 mg/kg i.p. (control)	118 ± 7
Oxonato i.p. + Compuesto BI 100 mg/kg p.o.	193 ± 13**
Oxonato i.p. + alopurinol 20 mg/kg p.o.	79 ± 5
Oxonato i.p. + Benzbromarona 30 mg/kg p.o.	185 ± 12*
Oxonato i.p. + Benzbromarona 100 mg/kg p.o.	173 ± 8*

* = Mayor que el grupo de Oxonato, P<0,05
 ** = Mayor que los grupos de Oxonato, Benzbromarona o Alopurinol, P<0,05

EJEMPLO COMPARATIVO 4

Las muestras de plasma tomadas inmediatamente antes de y en 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas después de una sola administración oral de un compuesto de prueba de 4 hombres y mujeres normales, saludables en cada uno de tres grupos como se describiera anteriormente en el Ejemplo 1 se analizaron para determinar los niveles de ácido úrico. El Compuesto BI (n = 3 por grupo) o cápsulas de placebo (n = 1 por grupo) se administraron en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado. Las muestras de plasma tomadas en los puntos de tiempo indicados de pacientes que recibieron el Compuesto BI en dosis de 200, 400 u 800 mg se almacenaron a -70°C y se analizaron en un momento posterior.

La administración de una sola dosis del Compuesto BI dio por resultado reducciones significativas dependientes de la dosis en los niveles de ácido úrico en los tres grupos (Figura 2). Los niveles de ácido úrico fueron elevados en comparación con los valores de línea de referencia durante todo el período de 24 horas en sujetos que recibieron placebo. Los niveles de ácido úrico en los sujetos que recibieron placebo se incrementaron regularmente de la línea de referencia durante 12 horas y luego disminuyeron a casi los niveles de línea de referencia en 24 horas, reflejando un ritmo diario en los niveles de ácido úrico en el suero. En contraste los niveles de ácido úrico en todos los sujetos que recibieron el Compuesto BI disminuyeron a o cerca de los niveles más bajos para cada grupo durante el punto de tiempo de 6 horas. Los niveles de ácido úrico del grupo que recibió la dosis más alta del Compuesto BI fueron casi idénticos a los puntos de tiempo de 6 y 12 horas y disminuyeron adicionalmente entre 12 y 24 horas.

Estos resultados indican que la administración del Compuesto BI puede reducir los niveles de ácido úrico durante todo un período de 24 horas en comparación con la administración de placebo y que la administración de la dosis individual más alta del Compuesto BI, 800 mg, dio por resultado los niveles más bajos de ácido úrico durante todo el período de 24 horas.

EJEMPLO COMPARATIVO 5

Dieciséis hombres y mujeres que participaron en un estudio clínico se asignaron aleatoriamente para recibir ya sea cápsulas de placebo (n = 4 sujetos), 400 mg del Compuesto BI dos veces al día (n = 6 sujetos) u 800 mg del Compuesto BI una vez al día (n = 6 sujetos) durante siete días consecutivos. Las muestras de plasma tomadas antes de (Tiempo 0) y en 1, 2, 4, 9, 11, 13, 18 y 24 horas después de la administración inicial del artículo de prueba en el Día 7 del estudio se almacenaron a -70°C y se analizaron posteriormente por el ácido úrico. (Este Ejemplo 5 es una continuación del experimento descrito en el Ejemplo 2).

Los niveles de ácido úrico en ambos grupos de sujetos que recibieron el Compuesto BI se redujeron significativamente en el Tiempo 0 en el Día 7 en comparación con el Tiempo 0 en el primer día del estudio y en comparación con los valores de placebo a lo largo de cualquier día. Los niveles de ácido úrico en los grupos tratados con el Compuesto BI permanecieron significativamente debajo de los valores de placebo durante todo el Día 7 (Figura 3).

Los niveles de ácido úrico durante todo el Día 7 en los sujetos que recibieron cápsulas de placebo diariamente durante el curso de 7 días del estudio no fueron afectados virtualmente por el placebo y fueron muy comparables a los valores de placebo observados durante el período de las primeras 24 horas del estudio descrito en el Ejemplo 4 como se puede observar al comparar la Figura 3 con la Figura 2. (El Ejemplo 4/Figura 2 involucró un grupo diferente de pacientes del Ejemplo 5/Figura 3).

Estos resultados muestran que la administración diaria del Compuesto BI durante siete días redujo la exposición del paciente al ácido úrico a un grado aún mayor que aquel observado con un solo día de tratamiento.

EJEMPLO 6: Ensayo de Inhibición de URAT1

El URAT1 (Transportador de Ácido Úrico 1) es expresado en la membrana apical en los conductos renales. Media la reabsorción de ácido úrico de la orina en la sangre. La inhibición de URAT1 conduce a la excreción incrementada de ácido úrico en la orina y por lo tanto es un modo de acción potencial para fármacos que disminuyen las concentraciones de ácido úrico en el suero. El Probenecid y la Benzbromarona, por ejemplo, han sido utilizados clínicamente para el tratamiento de la gota e hiperuricemia y ambos actúan sobre el URAT1 para reducir la reabsorción de ácido úrico. Sin embargo, la benzbromarona se retiró del mercado debido a la toxicidad hepática por vía de mecanismos independientes del URAT1 y el probenecid actúa sobre numerosas proteínas transportadoras, dando por resultado interacciones con una variedad de otros fármacos.

Un ensayo de URAT1 *in vitro* es útil para identificar compuestos con actividad potencial en la disminución del ácido úrico en el suero. Un ensayo adecuado implica la transfección de células (por ejemplo células de riñón embrionario humano; "HEK") con un vector que codifica el URAT1 humano, seguido por la determinación de la capacidad de células transfectadas para tomar el ácido úrico radioetiquetado. La actividad de los compuestos como inhibidores de URAT1 se

evalúa por su capacidad para bloquear la absorción de ácido úrico por células transfectadas.

Compuestos de Prueba y Productos Químicos:

- 5 Benzbromarona (Sigma, No. de Catálogo B5774), Probenecid (Sigma, No. de Catálogo P8761)), DMSO (Sigma, No. de Catálogo D-2650), [8-¹⁴C] Urato (50-60mCi/mmol; American Radio Chemicals, No. de Catálogo ARC0513).

Subclonación de hURAT1 en el vector de expresión:

- 10 El vector de plásmido pCMV6-XL5 que contiene ADNc de hURAT1 (No. de Catálogo SC125624) y el vector de expresión pCMV6-Neo (No. de Catálogo pCMVNEO) se obtuvieron de OriGene Technologies, Inc. El ADNc de longitud completa de hURAT1 se obtuvo del vector pCMV6-XL5 y se subclonó en el vector de expresión pCMV6-Neo para crear el plásmido de expresión de hURAT1 pCMV6-hURAT1. Los esquemas se verificaron por medio del esquemación automática de ADN.

- 15 Cultivo de Células, transfección de plásmidos que expresan el URAT1 y el establecimiento de células HEK de expresión estable para el hURAT1:

- 20 Las células de riñón embrionario humano 293 (HEK) (ATCC, No. de Catálogo CRL-1573) se cultivaron en EMEM complementado con FBS al 10% y L-glutamina 2 mM y se incubaron a 37°C y CO₂ al 5%. Para los experimentos de transfección, las células se colocaron en platos de 60 mm en 1 ml de medios por plato. Después de una incubación durante 18-24 horas, las células se transfectaron con el plásmido pCMV6-hURAT1 o el vector de expresión pCMV6-Neo, utilizando el agente de transfección Lipofectina siguiendo las instrucciones del fabricante (Invitrogen, No. de Catálogo 18292). Después de la transfección, las células se desarrollaron en medios EMEM durante 72 horas y luego al agregar 1 mg/ml de Geneticin^{MR} (GIBCO, No. de Catálogo 10131) se seleccionaron los transfectantes estables. Los transfectantes estables que expresaban el hURAT1 (referidos posteriormente en este documento como células HEK-hURAT1) o las células que tenían únicamente el vector de expresión pCMV6-Neo (referidas posteriormente en este documento como células HEK-falsas) se verificaron utilizando los procedimientos de la reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés).

- 30 Ensayo de Absorción de [8-¹⁴C] Urato:

- Las células HEK-hURAT1 y las células HEK-falsas se colocaron en placas de 24 pocillos de cultivo de Células de poli-D-Lisina (Becton Dickinson, No. de Catálogo 354414) en una concentración de 3X10⁵ en medio EMEM y se incubaron durante toda la noche. Las soluciones de reacción que contenían el [8-¹⁴C] urato (55 mCi/mmol) en una concentración final de 50 μM se prepararon con o sin compuestos de prueba en una solución salina balanceada de Hanks (HBSS, por sus siglas en inglés) que contenía gluconato de sodio 125 mM, gluconato de potasio 4,8 mM, calcio 1,3 mM, glucosa 5,6 mM, sulfato de magnesio 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM y HEPES 25 mM (pH 7,4). Antes de que iniciara el ensayo de absorción, el medio de cultivo se retiró y las células se incubaron durante 5 minutos en 0,6 ml de HBSS. Después de que el HBSS se retiró, las soluciones de reacción preparadas se agregaron en cada pocillo y se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego la solución de reacción se retiró, las células se lavaron dos veces con 0,6 ml de HBSS frío y se sometieron a la lisis con 0,2 ml de NaOH 0,1 M durante 20 minutos. Los lisados de células se transfirieron dentro de frasquitos de centelleo que contenía 1 ml de fluido de centelleo (Opti Phase SuperMIX, PerkinElmer, No. de Catálogo 1200-439) y la radioactividad se contó en el contador Microbeta^{MR} (1450, Wallac Jet, PerkinElmer). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y la misma concentración de DMSO se agregó en los pocillos de las células HEK-falsas y las células HEK-hURAT1 que no contenían compuestos de prueba. Para cada compuesto de prueba, el ensayo de absorción se realizó 2 veces y se llevó a cabo por triplicado. La absorción de urato de las células para cada condición de prueba se presentó como el porcentaje promedio de inhibición en comparación con el control de DMSO. Los valores de radioactividad obtenidos para los pocillos que contenían DMSO se tomaron como 100% de absorción de las células. Los datos observados de concentración-porcentaje de inhibición se ajustaron a un modelo sigmoide de concentración-efecto, donde:

$$IC_{50}^{Pendiente} = [(100 * Conc^{Pendiente}) / \% \text{ de Inhibición}] - Conc^{Pendiente}$$

- 55 Los cálculos de IC₅₀ y pendiente con sus límites de confianza de 95% se determinaron por medio de un análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados utilizando el Data Analysis Toolbox^{MR} (MDL Information Systems, San Leandro, CA, EUA).

- 60 Para la valoración de la actividad de los compuestos como inhibidores de URAT1, el porcentaje de inhibición de la absorción de ácido úrico se valoró típicamente en una concentración de fármaco de 10 micromolar (Tabla 5). Las

concentraciones de fármaco adicionales se sometieron a prueba para la determinación de los valores IC-50 para algunos compuestos (Tabla 6).

Tabla 5. Efectos inhibitorios de los compuestos de prueba en una concentración de 10 μm sobre la absorción de urato ^{14}C en células HEK-hURAT1

	Compuesto de Prueba	% de Inhibición	S.D.
	AB	3,7	3,29
	AF	41,30	7,97
10	AG	5,99	4,39
	AH	26,78	2,97
	AI	2,3	0,25
	AM	0,0	0,0
	AN	54,44	3,47
15	AT	7,95	2,60
	AW	61,93	1,61
	AY	8,9	2,14
	BH	62,40	5,47
	BI	86,07	0,46
20	BJ	81,76	1,41
	BM	22,21	2,20
	BP	76,50	4,63
	BS	28,60	6,38
	BT	51,80	2,55
25	CF	96,50	1,13
	EB	21,57	0,48
	CD	63,5	0,44
	CQ	84,84	0,36
	DP	60,51	1,24
30	CK	88,00	0,84
	CM	88,96	1,18
	CR	60,60	3,70
	DR	68,30	0,47
	DS	75,00	1,00
35	DT	89,12	0,48
	DU	30,52	2,10
	DN	45,38	0,79
	DV	79,55	0,79
	DO	80,30	0,29
40	DQ	99,40	1,01
	EA	49,00	1,36
	DW	54,00	4,34
	DX	64,00	1,79
	DY	85,20	1,73
45	DZ	26,90	6,22
	EC	89,12	0,48
	ED	79,55	0,79
	EE	90,1	0,22
	EF	90,35	0,09
50	EG	89,68	0,35
	EH	95,86	0,11
	EI	93	0,17

55

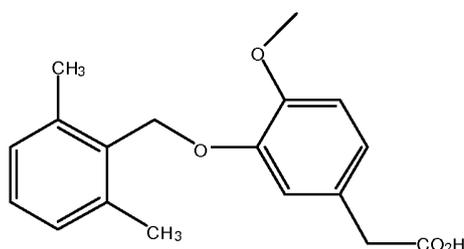
Tabla 6:

Compuesto	Valores IC50 (µM)
CQ	1,33
CM	1,01
CK	2,69
DT	0,33
DQ	0,18
DY	1,88
CF	0,53
BI	0,95
DV	0,89
BP	4,39
EC	0,33
ED	0,89
EF	0,59
EH	0,08
Benzbromarona	0,75
Probenecid	174

EJEMPLO COMPARATIVO 7:

5

10

15 **Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metoxifenil)acético**

Etapa A: Preparación del 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo:

20 La solución agitada del ácido 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acético (9,82 g, 53,90 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1,15 g, 6,0 mmol) en etanol puro (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas o hasta que se consumió todo el material de inicio. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1M. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

25 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 6,6-6,8 (m, 3H).

Etapa B: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo:

30 Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencílico (3,23 g, 23,7 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 5,23 g, 25,9 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota a una solución del 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (Etapa A, 5,48 g, 26,12 mmol) y trifetilfosfina (6,79 g, 25,9 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

35 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 4H).

Etapa C: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metoxifenil)acético:

40 A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (Etapa B, 7,86 g, 24 mmol) en etanol puro (120 ml) se agregó NaOH 1N (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

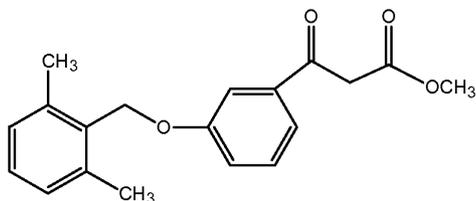
45

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 4H).

EJEMPLO COMPARATIVO 8:

5

10



15 3-(3-(2,6-Dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropanoato de metilo

Etapa A: Preparación del 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropanoato de metilo:

20

A una solución de la 3-(2,6-dimetilbenciloxi)-acetofenona (10,40 g, 43,3 mmol) y carbonato de dimetilo (64 ml) en DMF (100 ml) se agregó NaH (dispersión de aceite al 60%, 2,38 g, 99 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió con HCl acuoso y se extrajo con éter dietílico (2 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía con evaporación instantánea eluida con hexano:acetato de etilo (2:1) para proporcionar el compuesto del título.

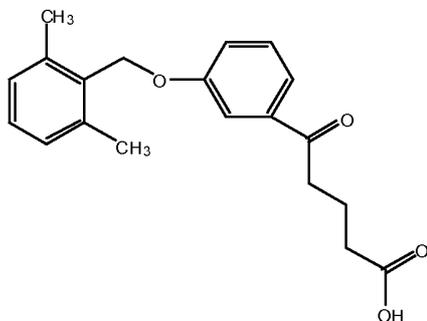
25

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 9:

30

35



40

45 Ácido 5-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-5-oxopentanoico

Etapa A: Preparación del 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropanoato de etilo:

50

A una solución de la 3-(2,6-dimetilbenciloxi)-acetofenona (5,20 g, 21,6 mmol) y carbonato de dietilo (43,49 g, 368 mmol) en DMF (50 ml) se agregó NaH (suspensión de aceite al 60%, 1,61 g, 40,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió con HCl acuoso y se extrajo con éter dietílico (2 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía con evaporación instantánea eluida con hexano:acetato de etilo (4:1) para proporcionar el compuesto del título.

55

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,3 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 4,0 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

60

Etapa B: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-benzoil)pentanodioato de dietilo:

A una solución del 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropanoato de etilo (Etapa A, 5 g, 16,02 mmol) en alcohol t-

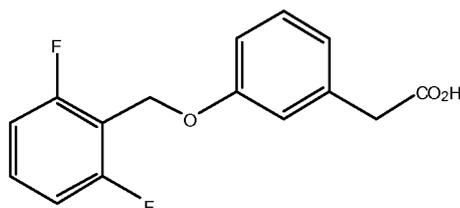
butílico (50 ml) se agregó una solución de terc-butóxido de potasio (1M en alcohol t-butílico, 1,988 g, 17,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El 3-bromopropionato de etilo se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante otras 2 horas y luego se vertió en HCl 1M, se extrajo con acetato de etilo (2X), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea eluida con hexano:acetato de etilo (2:1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: Preparación del ácido 5-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)-5-oxopentanoico

A una solución del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoi)pentanodioato de dietilo (Etapa B, 1,66 g, 4,0 mmol) en metanol (50 ml) se agregó NaOH 1N (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró, se diluyó en cloroformo y se lavó con HCl 1M para llevar el pH a 3,5 a 4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea eluida con cloroformo:metanol (95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 2,1 (m, 2H); 2,4 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 10:



Ácido 2-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)acético

Etapa A: Preparación del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo:

La solución agitada del ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (25 g, 164,3 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (3,49 g, 18,3 mmol) en etanol puro (250 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas o hasta que se consumió todo el material de inicio. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1M. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,6 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-6,8 (m, 3H).

Etapa B: Preparación del 2-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-acetato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (4 g, 22,2 mmol) en DMF (20 ml) se agregó carbonato de potasio (4 g, 28,9 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de bromuro de 2,6-difluorobencilo (5,06 g, 24,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y se tomó en acetato de etilo, se lavó con agua (2X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,6 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 5H); 7,2-7,35 (m, 2H).

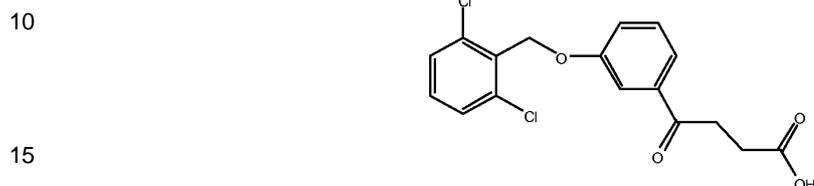
Etapa C: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)acético

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa B, 7,86 g, 24 mmol) en etanol puro (120 ml) se agregó NaOH 1N (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se lavó con HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4.

La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 5H); 7,2-7,35 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 11:



Ácido 4-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico

20 Etapa A: Preparación de la 4-(2,6-diclorobenciloxi)-acetofenona:

Una solución de alcohol 2,6-diclorobencílico (15 g, 84,7 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 18,66 g, 92,2 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota a una solución de 3-hidroxiacetofenona (11,53 g, 84,7 mmol) y trifetilfosfina (24,22 g, 92,3 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua, NaOH 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

25

30 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

Etapa B: Preparación del 4-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoato de etilo:

A una solución agitada de la 4-(2,6-diclorobenciloxi)acetofenona (Etapa A, 12 g, 40,6 mmol) en THF anhidro (100 ml) y DMPU (30 ml) se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 47,21 ml) a -65°C bajo argón. Después de 10 minutos de agitación a -65°C, se agregó rápidamente bromoacetato de etilo (10,18 g, 61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales y luego se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla cruda se tomó en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 1:4) para proporcionar el compuesto del título.

35

40

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

45 Etapa C: Preparación del ácido 4-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico:

Una solución del 4-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-4-oxobutanoato de etilo (Etapa B, 14,86 g, 39 mmol) en etanol puro (100 ml) se trató con NaOH 1N (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se lavó con HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

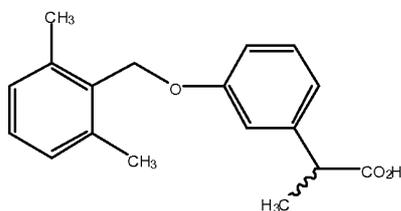
50

55 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 12:

60

5



10

Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico

Etapa A: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)acetato de etilo:

15

Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencílico (5,25 g, 38,6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 8,49 g, 42 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota a una solución de 3-hidroxifenilacetato de etilo (6,66 g, 37 mmol) y trifetilfosfina (11 g, 42 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

20

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Etapa B: Preparación del 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-propanoato de etilo:

25

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 6,35 g, 21,3 mmol) en THF anhidro (100 ml) se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 31,91 ml) a -65°C bajo argón. Después de 10 minutos de agitación a -65°C , se agregó rápidamente yodometano (15,12 g, 106,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla cruda se tomó en acetato de etilo y se lavó con agua (2X). La capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (éter:hexano, 1:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 1,5 (m, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

30

35

Etapa C: Preparación del ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)propanoico:

Una solución del 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)propanoato de etilo (Etapa B, 1,30 g, 4,2 mmol) en etanol puro (30 ml) se trató con NaOH 1N (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

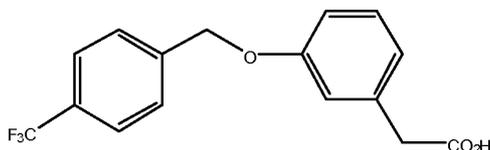
40

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,5 (m, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

45

EJEMPLO COMPARATIVO 13:

50



55

Ácido 2-(3-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)acético

Etapa A: Preparación del 2-(3-(4-(trifluorometil)benciloxi)-fenil)acetato de etilo:

60

A una solución agitada del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (7,3 g, 30,5 mmol) en DMF (20 ml) se agregó carbonato de potasio (5,47 g, 39,6 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de bromuro de 4-trifluorometilbencilo (6,04 g, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y se tomó en acetato de etilo,

se lavó con agua (2X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:éter 5:1) para proporcionar el compuesto del título.

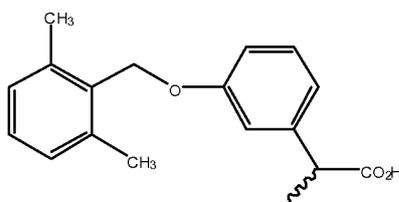
5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,7 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,5-7,7 (m, 4H).

Etapa B: Preparación del ácido 2-(3-(4-(trifluorometil)-benciloxi)fenil)acético:

10 A una solución agitada del 2-(3-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 6 g, 17,7 mmol) en etanol puro (70 ml) se agregó NaOH 1N (36 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

15 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 3,7 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,5-7,7 (m, 4H).

20 EJEMPLO COMPARATIVO 14:



30 Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico

Etapa A: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)acetato de etilo:

35 Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencilico (5,25 g, 38,6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 8,49 g, 42 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota a una solución del 3-hidroxifenilacetato de etilo (6,66 g, 37 mmol) y trifetilfosfina (11 g, 42 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

40 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

45 Etapa B: Preparación del 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-butanoato de etilo:

50 A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 4,79 g, 16,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se agregó gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (1,0 M en THF, 25 ml) a -78°C bajo argón seguido por la adición de hexametilfosforamida (HMPA, 15 ml). Después de 15 minutos de agitación a -78°C, se agregó rápidamente yodoetano (12,53 g, 80,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla cruda se enfrió con NH₄Cl saturado y se extrajo con éter (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano, 1:4) para proporcionar el compuesto del título.

55 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,0 (t, 3H); 1,2 (m, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Etapa C: Preparación del ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)butanoico:

60 Una solución del 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)butanoato de etilo (Etapa B, 3,26 g, 10 mmol) en etanol puro (60 ml) se trató con NaOH 1N (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se

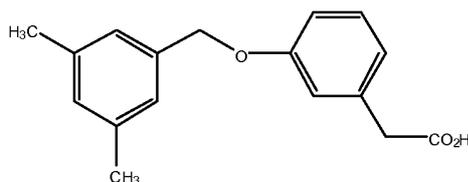
terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó con HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

5

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 1,0 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (m, 1H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

EJEMPLO COMPARATIVO 15:

10



15

Ácido 2-(3-(3,5-dimetilbenciloxi)fenil)acético

20

Etapa A: Preparación del 2-(3-(3,5-dimetilbenciloxi)-fenil)acetato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (3 g, 16,6 mmol) en DMF (20 ml) se agregó carbonato de potasio (2,99 g, 21,6 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de bromuro de 3,5-dimetilbencilo (3,30 g, 16,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se tomó en acetato de etilo, se lavó con agua (2X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

25

Etapa B: Preparación del ácido 2-(3-(3,5-dimetilbenciloxi)-fenil)acético:

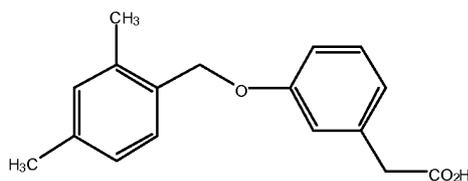
A una solución agitada del 2-(3-(3,5-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 2,38 g, 8,0 mmol) en etanol puro (40 ml) se agregó NaOH 1N (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de partida, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 3,7 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H).

40

EJEMPLO COMPARATIVO 16:



45

Ácido 2-(3-(2,4-dimetilbenciloxi)fenil)acético

50

Etapa A: Preparación del 2-(3-(2,4-dimetilbenciloxi)fenil)-acetato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (3 g, 16,6 mmol) en DMF (20 ml) se agregó carbonato de potasio (2,99 g, 21,6 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de cloruro de 2,4-dimetilbencilo (3,11 g, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se tomó en acetato de etilo, se lavó con agua (2X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

55

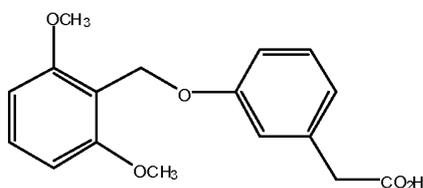
60

Etapa B: Preparación del ácido 2-(3-(2,4-dimetilbenciloxi)-fenil)acético:

A una solución agitada del 2-(3-(2,4-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 0,900 g, 3,0 mmol) en etanol puro (25 ml) se agregó NaOH 1N (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 4H).

EJEMPLO COMPARATIVO 17:



Ácido 2-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)acético

Etapa A: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)-acetato de etilo:

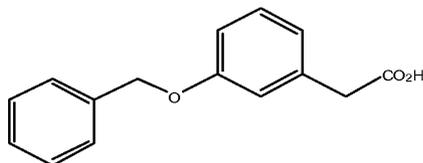
Una solución de alcohol 2,6-dimetoxibencilico (3,33 g, 19,8 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 4,36 g, 21,6 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota a una solución del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (4 g, 22,2 mmol) y trifetilfosfina (5,66 g, 21,6 mmol) en THF (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa B: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)-fenil)acético:

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 6 g, 18,2 mmol) en etanol puro (100 ml) se agregó NaOH 1N (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,7 (s, 2H); 3,8 (s, 6H); 5,1 (s, 2H); 6,5 (d, 2H); 6,8-7,1 (m, 3H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (t, 1H).

EJEMPLO COMPARATIVO 18:



Ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético

Etapa A: Preparación del 2-(3-(benciloxi)fenil)acetato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (3 g, 16,6 mmol) en DMF (25 ml) se agregó carbonato de potasio (2,99 g, 21,6 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de bromuro de bencilo (3,13 g, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se tomó en acetato de etilo, se lavó con agua (2X) y

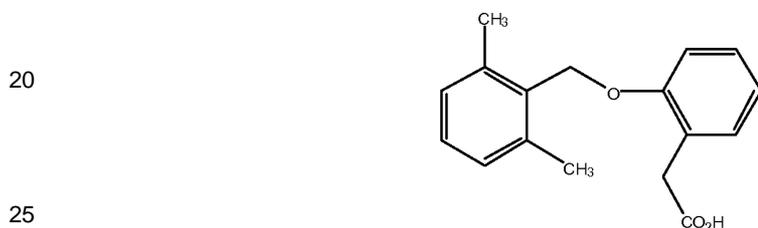
salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

5 Etapa B: Preparación del ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)-acético:

A una solución agitada del 2-(3-(benciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa A, 5,00 g, 18,5 mmol) en etanol puro (100 ml) se agregó NaOH 1N (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H).

15 EJEMPLO COMPARATIVO 19:



Ácido 2-(2-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acético

30 Etapa A: Preparación del 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo:

La solución agitada del ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (10 g, 65,7 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1,40 g, 7,3 mmol) en etanol puro (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas o hasta que se consumió todo el material de inicio. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

35 Etapa B: Preparación del 2-(2-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-acetato de etilo:

Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencílico (2,72 g, 19,9 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 3,67 g, 18,2 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota a una solución de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (3 g, 16,6 mmol) y trifetilfosfina (4,76 g, 18,2 mmol) en THF (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

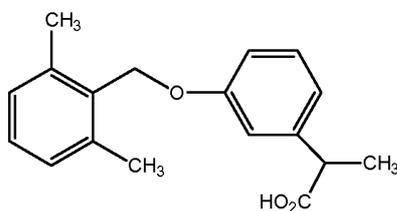
45 Etapa C: Preparación del ácido 2-(2-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)acético:

A una solución agitada del 2-(2-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa B, 4,70 g, 15,7 mmol) en etanol puro (75 ml) se agregó NaOH 1N (35 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas o hasta que se terminó todo el material de inicio, se concentró y se diluyó con cloroformo y se acidificó por medio de HCl 1M para llevar el pH a 3,5-4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color blanco.

50 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,35 (s, 6H); 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (t, 1H); 7,1 (s, 1H), 7,2-7,25 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H); 7,4 (t, 1H).

55 EJEMPLO COMPARATIVO 20:

60



5

10

Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoico

Etapa A: Preparación del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo:

15 Una solución del ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (25 g, 164,31 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (3,49 g, 18,3 mmol) en etanol puro (250 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas o hasta que se consumió todo el material de inicio. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

20

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-7,2 (m, 4H).

Etapa B: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-acetato de etilo:

25 Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencilico (5,25 g, 38,6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 8,49 g, 42 mmol) en THF (30 ml) y DMF (13 ml) se agregó gota a gota a una solución del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (Etapa A, 6,66 g, 37 mmol) y trifenílfosfina (TPP, 11 g, 42 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

30

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Etapa C: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-propanoato de etilo:

35

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa B, 4 g, 13,6 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -68°C bajo una atmósfera de argón anhidro se agregó gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, 17,45 ml, 17,4 mmol) y la solución resultante color anaranjado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se agregará CH_3I (5,71 g, 40,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante otras 15 horas. La reacción se enfrió con hielo y el producto se extrajo con EtOAc (2X), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:éter, 5:1) para proporcionar el compuesto del título.

40

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 1,5 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

45

Etapa D: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)propanoico:

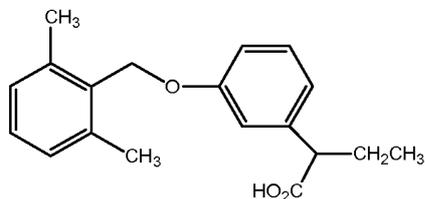
A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propanoato de etilo (Etapa C, 3 g, 9,6 mmol) en etanol puro (60 ml) se agregó NaOH 1N (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó a pH 3,5-4,0 por medio de la adición de HCl 1N y se concentró. El residuo se tomó en cloroformo y se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

50

55 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,5 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

EJEMPLO COMPARATIVO 21:

60



5

10

Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoico

Etapa A: Preparación del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo:

15

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-7,2 (m, 4H).

20

Etapa B: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-acetato de etilo:

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

25

Etapa C: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-butanoato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa B, 4,84 g, 16,2 mmol) en THF anhidro (60 ml) y HMPA (15 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón anhidro se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF, 25 ml, 48,72 mmol) y la solución resultante color anaranjado se agitó a baja temperatura durante 30 minutos antes de que se agregará $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ (10,13 g, 64,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 15 horas. La reacción se enfrió con ácido cítrico acuoso y el producto se extrajo con EtOAc (2X), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

35

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 0,9 (t, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (t, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 5H).

40

Etapa D: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)butanoico:

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butanoato de etilo (Etapa C, 3,26 g, 10,0 mmol) en etanol puro (60 ml) se agregó NaOH 1N (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó a pH 3,5-4,0 por medio de la adición de HCl 1N y se concentró. El residuo se tomó en cloroformo y se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

45

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 0,9 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (t, 1H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 5H).

50

EJEMPLO COMPARATIVO 22:



55

60

Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanoico

Etapa A: Preparación del 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo:

A una solución agitada del 2-(3-metoxifenil)acetonitrilo (6,2 g, 42,1 mmol), hidróxido de tetrabutilamonio acuoso al 40% (5,1 g, 7,8 mmol) y NaOH acuoso al 50% (30 g, 375 mmol) en tolueno (30 ml) se agregó CH₃I (8 ml, 129 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se agregó CH₃I (4 ml) adicional y la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna corta de gel de sílice (hex:cloruro de metileno, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): 1,74 (s, 6H); 3,8 (s, 3H); 6,9-7,04 (m, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,29-7,31 (m, 1H).

Etapa B: Preparación del 2-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanonitrilo:

A una solución agitada del 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo (Etapa A, 4,5 g, 25,7 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se agregó BBr₃ (1M en CH₂Cl₂, 50 ml) a -78°C bajo argón, el baño frío se substituyó por un baño de hielo después de 30 minutos y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y luego 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió por medio de la adición de hielo y se elaboró por medio del lavado con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo, 5:1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanonitrilo:

Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencilico (2,76 g, 20,3 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 4,7 g, 23,2 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota a una solución del 2-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanonitrilo (Etapa B, 3,2 g, 19,8 mmol) y trifenilfosfina (5,28 g, 20,1 mmol) en THF (50 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa D: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanol:

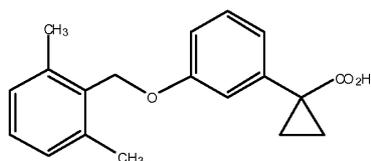
A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanonitrilo (Etapa C, 3,5 g, 12,5 mmol) en cloruro de metileno anhidro (40 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón anhidra se agregó gota a gota DIBAL-H (solución 1 M en CH₂Cl₂, 40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas o hasta que se completó la reacción como fue indicado por la TLC. La mezcla de reacción se enfrió lentamente con agua helada y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2X), la fase orgánica se lavó con HCl 1M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:éter, 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa E: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)-2-metilpropanoico:

A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanal (Etapa D, 1,9 g, 6,7 mmol) en acetona (40 ml) se agregó gota a gota el reactivo de Jones (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se tomó en EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): 1,46 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 5,0 (s, 2H); 6,92-6,98 (m, 3H); 7,07 (d, 2H); 7,15-7,18 (t, 1H); 7,27-7,30 (t, 1H).

EJEMPLO COMPARATIVO 23:



Ácido 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico

Etapa A: Preparación del 1-(3-metoxifenil)ciclopropano-carbonitrilo:

5 A una solución agitada del 2-(3-metoxifenil)acetonitrilo (6,5 g, 44,1 mmol), hidróxido de tetrabutilamonio acuoso al 40% (4,5 ml) y NaOH acuoso al 50% (30 ml) en tolueno (30 ml) se agregó 1,2-dibromoetano (10 ml, 116 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna corta de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,41-1,43 (m, 2H); 1,70-1,71 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 6,84-6,88 (m, 3H); 7,25 (t, 1H).

Etapa B: Preparación del 1-(3-hidroxifenil)ciclopropano-carbonitrilo:

15 A una solución agitada del 1-(3-metoxifenil)-ciclopropanocarbonitrilo (Etapa A, 6,4 g, 37 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se agregó BBr₃ (1M en CH₂Cl₂, 80 ml) a -78°C bajo argón, el baño frío se sustituyó por un baño de hielo después de 30 minutos y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y luego 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió por medio de la adición de hielo y se elaboró por medio del lavado con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo, 5:1) para proporcionar el compuesto del título.

20

Etapa C: Preparación del 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-ciclopropanocarbonitrilo:

25 Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencílico (2,81 g, 20,6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 4,69 g, 23,2 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota a una solución de 1-(3-hidroxifenil)-ciclopropanocarbonitrilo (Etapa B, 3,2 g, 20,1 mmol) y trifenilfosfina (5,37 g, 20,5 mmol) en THF (50 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

30

Etapa D: Preparación del 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-ciclopropanocarbaldehído:

35 A una solución agitada del 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (Etapa C, 4,6 g, 16,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (40 ml) a -78°C bajo argón se agregó gota a gota DIBAL-H (solución 1 M en CH₂Cl₂, 40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 horas o hasta que se completó la reacción como fue indicado por la TLC. La mezcla de reacción se enfrió lentamente con agua helada y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2X), la fase orgánica se lavó con HCl 1M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:éter, 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

40

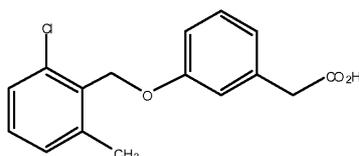
Etapa E: Preparación del ácido 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil)ciclopropanocarboxílico:

45 A una solución agitada del 1-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)ciclopropanocarbaldehído (Etapa D, 3,5 g, 12,5 mmol) en acetona (50 ml) se agregó gota a gota el reactivo de Jones (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

50 RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): 1,12-1,15 (m, 2H); 1,40-1,43 (m, 2H); 2,32 (s, 6H); 5,0 (s, 2H); 6,90-6,96 (m, 3H); 7,05 (d, 2H); 7,13-7,17 (m, 1H); 7,20-7,24 (t, 1H).

EJEMPLO COMPARATIVO 24:

55



60

Ácido 2-(3-(2-cloro-6-metilbenciloxi)fenil)acético

Etapa A: Preparación del (2-cloro-6-metilfenil)metanol:

5 A una solución agitada del 2-cloro-6-metilbenzaldehído (6,11 g, 39,5 mmol) en THF(2): metanol(3) (30 ml) se agregó en porciones NaBH_4 (2,24 g, 59,28 mmol) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,3 horas y luego se enfrió con una solución saturada, fría de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

10

Etapa B: Preparación del 2-(3-(2-cloro-6-metilbenciloxi)-fenil)acetato de etilo:

15 Una solución del (2-cloro-6-metilfenil)metanol (Etapa A, 3 g, 19,1 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 4,13 ml, 21 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota a una solución del 2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (3,79 g, 21 mmol) y trifetilfosfina (5,48 g, 21 mmol) en THF (30 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

20 Etapa C: Preparación del ácido 2-(3-(2-cloro-6-metilbenciloxi)fenil)acético:

A una solución agitada del 2-(3-(2-cloro-6-metilbenciloxi)fenil)acetato de etilo (Etapa B, 4,94 g, 15,5 mmol) en etanol puro (80 ml) se agregó NaOH 1N (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó a pH 3,5-4,0 por medio de la adición de HCl 1N y se concentró. El residuo se tomó en cloroformo y se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

25

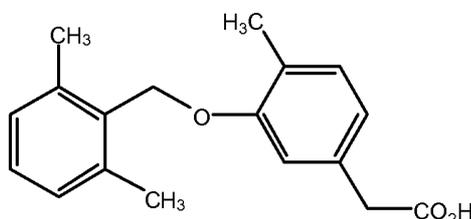
30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H).

35

EJEMPLO 25:

40



45

Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acético

45 Etapa A: Preparación del ácido 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acético:

A una solución agitada del 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo (5 g, 31 mmol) en etanol puro (25 ml) se agregó NaOH 2M (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas o hasta que se terminó el material de inicio. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en cloroformo y el pH se ajustó a 4 por medio de la adición de HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró para proporcionar un sólido color blanquecino. El sólido se lavó con hexano, se filtró, se secó bajo vacío y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5) para proporcionar el compuesto del título.

50

55 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,19 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 6,74 (m, 3H); 7,14 (d, 1H).

Etapa B: Preparación del 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetato de etilo:

60 A una solución agitada del ácido 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acético (Etapa A, 4,64 g, 25,7 mmol) en etanol (100 ml) se agregó p-TsOH (0,7 g, 3,7 mmol) a temperatura ambiente bajo argón y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas o hasta que se consumió todo el material de inicio, se concentró, se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 1N,

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

RNM ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, 3H); 2,10 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,14 (q, 2H); 6,76 (m, 3H); 7,14 (d, 1H).

5

Etapa C: Preparación del 2-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetato de etilo (Etapa B, 4,12 g, 19,8 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se agregó BBr_3 (1M en CH_2Cl_2 , 25 ml) a -78°C bajo argón, el baño frío se sustituyó por un baño de hielo después de 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y luego 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió por medio de la adición de hielo y se elaboró por medio del lavado con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

10

15

Etapa D: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acetato de etilo:

A una solución agitada del 2-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (Etapa C, 1,84 g, 9,5 mmol), K_2CO_3 (1,96 g, 14,2 mmol) en DMF (10 ml) se agregó cloruro de 2,6-dimetilbencilo (1,61 g, 10,4 mmol) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

20

25

Etapa E: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acético:

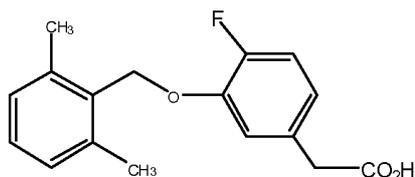
A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (Etapa D, 1,1 g, 3,5 mmol) en etanol puro (20 ml) se agregó NaOH 1N (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó a pH 3,5-4,0 por medio de la adición de HCl 1N y se concentró. El residuo se tomó en cloroformo y se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 añadido con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,15 (s, 3H); 2,38 (s, 6H); 3,67 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 6,8 (d, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,0-7,2 (m, 4H).

35

EJEMPLO COMPARATIVO 26:



40

45

Ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)acético

Etapa A: Preparación del 3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorobenzoato de etilo:

A una solución agitada del 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo (2,814 g, 15,3 mmol), K_2CO_3 (1,95 g, 14,1 mmol) en DMF (15 ml) se agregó cloruro de 2,6-dimetilbencilo (2,21 g, 14,3 mmol) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

50

55

Etapa B: Preparación del (3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)metanol:

La solución del 3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorobenzoato de etilo (Etapa A, 4,2 g, 13,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agregó lentamente a una suspensión de LiAlH_4 (0,72 g) en THF anhidro (20 ml) a -78°C bajo argón. El baño frío se reemplazó por un baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas o hasta que se completó la

60

reacción, se enfrió muy lentamente con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para proporcionar el compuesto del título.

5 Etapa C: Preparación del 2-((5-(clorometil)-2-fluorofenoxi)-metil)-1,3-dimetilbenceno:

10 A una solución agitada del (3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)metanol (Etapa B, 3,7 g, 14,21 mmol), trietilamina (5 g, 50 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agregó cloruro de mesilo (10,34 g, 90,2 mmol) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, se lavó con Na₂CO₃ al 10%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa D: Preparación del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)acetonitrilo:

15 A una solución agitada del 2-((5-(clorometil)-2-fluorofenoxi)metil)-1,3-dimetilbenceno (Etapa C, 4 g, 14,3 mmol), KI (0,33 g) en DMF (30 ml) se agregó NaCN (1,02 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas, se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2X), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (hexano:cloruro de metileno, 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

20

Etapa E: Preparación del ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)acético:

25 A una solución agitada del 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-fluorofenil)acetonitrilo (Etapa D, 1,44 g, 5,34 mmol) en etanol (30 ml) se agregó NaOH 2N (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió por medio de la adición de hielo y se acidificó con HCl 1N a pH 4 y se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5) para proporcionar el compuesto del título.

30

RNM ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,43 (s, 6H); 3,65 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 6,8 (m, 1H); 7,0-7,15 (m, 4H); 7,17 (m, 1H).

30

EJEMPLO 27

Estudio farmacocinético de dosis orales individuales en ratas con el Compuesto EH

35 Protocolo:

A. Plasma.

40 1. Las ratas macho Sprague-Dowley recibieron alimentación forzada, oral, individual del Compuesto EH, 100 mg/kg y el plasma se recolectó en ciertos momentos.

2. El plasma de rata se almacenó a -80°C hasta el día del análisis.

3. Las muestras se descongelaron en un baño a 37°C durante 5 minutos y se mezclaron con vórtice a máxima velocidad durante 10 segundos.

45 4. El plasma de rata, 0,1 mL se mezcló con 0,2 mL de Acetonitrilo, se mezcló con vórtice durante 1 minuto, se centrifugó a 14000 rpm, 17000 g, a 4°C, durante 25 minutos.

50 5. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de jeringa de membrana de PTFE de 4 mm de 0,45 micrómetros (Phenomenex # AF0-3102-52) y 15 microL se inyectaron y se resolvieron en una columna de fase inversa de 150x3mm, C8(2), poro 100A, 3 micrómetros Luna (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7) en un gradiente lineal durante 50 minutos de 40% a 69% de (0,1% de Ácido Fórmico, 89,9% de Acetonitrilo, 10% de Metanol) a 0,25 mL/minuto, 107 bares, temperatura de la columna de 37°C, procedimiento 406975M1, Secuencia 0226-09A, LC-MS Agilent 1100.

Todas las muestras se condujeron por duplicado, se registraron las absorbancias de 210 nm y 230 nm, los espectrogramas de ionización Negativa y Positiva.

55

B. Curva de calibración.

60 Etapa 1. El plasma de rata de los animales V2 y V3 ("vehículo", acumulado), 0,19 mL, se mezcló con 0,01 mL de solución madre 20x del Compuesto EH en Metanol para hacer concentraciones de 500 microM, 250 microM, 125 microM, ..., del Compuesto EH en el plasma.

ES 2 741 153 T3

Por ejemplo: 190 microL de plasma + 10 microL del Compuesto EH 10 mM en metanol = 0,2 mL de plasma con el Compuesto EH 500 microM.

Etapa 2. Las muestras de la etapa 1 se mezclaron con vórtice durante 10 segundos a máxima velocidad.

Etapa 3. 0,4 mL de acetonitrilo se agregaron a todas las muestras de la etapa 2 y todos los frasquitos se mezclaron con vórtice a máxima velocidad durante 1 minuto.

Etapa 4. Todas las muestras de la etapa 3 se centrifugaron a 14000 rpm, 17000 g, a 4°C, durante 25 minutos.

Etapa 5. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de jeringa de membrana de PTFE de 4 mm, de 0,45 micrómetros (Phenomenex # AF0-3102-52), 15 microL se inyectaron y se resolvieron en una columna de fase inversa, de 150 x 3 mm, C8(2), poro 100A, 3 micrómetros Luna (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7) en un gradiente lineal de 50 minutos de 40% a 69% de (0,1% de Ácido Fórmico, 89,9% de Acetonitrilo, 10% de Metanol) a 0,25 ml/minuto, 107 bares, temperatura de columna 37°C, procedimiento 406975M1, LC-MS Agilent 1100.

Todas las muestras se condujeron por duplicado, se registraron las absorbancias a 210 nm y 230 nm, los espectrogramas de ionización Negativa y Positiva.

Condiciones de HPLC:

Tabla 7

Gradiente de HPLC

tiempo min.	% de disolvente C	% de disolvente D	
0	60	40	
2	60	40	Disolvente C: 0,1% de Ácido Fórmico en agua
52	31	69	Disolvente D: 0,1% de Ácido Fórmico, 89,9% de Acetonitrilo, 10% de Metanol
58	31	69	
60	60	40	
75	60	40	

RESULTADOS

1. La curva de calibración (Figura 4) se construyó con un ajuste R² para la linealidad = 0,9986.

Tabla 8

AGILENT LC-MS			
Compuesto EH			Compuesto EH en
Área de pico a 210 nm			concentración en plasma
Exp.1	Exp. 2	Promedio	MicroM
7030	7193	7111,5	500
2022	2039	2030,5	125
583,9	686,4	635,15	31,25
249,6	205,9	227,75	7,8125
67,12	52,43	59,275	1,9531
0	0	0	0

2. El Compuesto EH se detectó fácilmente en el plasma de rata, los Tiempos de retención y la masa se confirmaron en los modos de ionización tanto Positiva como Negativa. (Figura 5). "M-" = 283,2, 100%; 567,2, 73%. "M+" = 302,4 (+H₂O) 95%; 214,4 100%; 307,2 75%; 179,2 70%. Peso de la fórmula 284.

Tabla 9

Datos de concentración promedio con el tiempo de compuesto EH en plasma de rata	
Tiempo (H)	Compuesto EH (µM)
0	0
0,25	349

ES 2 741 153 T3

0,5	723
2	79
4	126
6	112
8	48
24	0
AUC (0-24)	1765 microM *H
Cmax:	723 microM

EJEMPLO 28: Estudio farmacocinético de dosis orales individuales en ratones con el Compuesto EH.

5 Protocolo:

A. Plasma.

1. Los ratones recibieron alimentación forzada, oral, individual del Compuesto EH, 100 mg/kg y el plasma se recolectó en ciertos momentos.
2. El plasma se almacenó a -80°C hasta el día del análisis.
3. Las muestras se descongelaron en un baño a 37°C durante 5 minutos y se mezclaron con vórtice a máxima velocidad durante 10 segundos.
4. El plasma de ratón, 0,1 mL se mezcló con 0,2 mL de Acetonitrilo, se mezcló con vórtice durante 1 minuto, se centrifugó a 14000 rpm, 17000 g, a 4°C, durante 25 minutos.
5. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de jeringa de membrana de PTFE de 4 mm de 0,45 micrómetros (Phenomenex # AF0-3102-52) y 15 microL se inyectaron y se resolvieron en una columna de fase inversa de 150x3mm, C8(2), poro 100A, 3 micrómetros Luna (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7) en un gradiente lineal durante 50 minutos de 40% a 69% de (0,1% de Ácido Fórmico, 89,9% de Acetonitrilo, 10% de Metanol) a 0,25 mL/minuto, 100 bares, temperatura de la columna de 37°C, procedimiento 406975M1, Esquema 0205-09A, LC-MS Agilent 1100.

Todas las muestras se condujeron por duplicado, se registraron las Absorbancias de 210 nm y 230 nm, espectrogramas de ionización Negativa y Positiva.

25

B. Curva de calibración.

Etapa 1. El plasma de los animales con "Vehículo" (acumulado), 0,19 mL, se mezcló con 0,01 mL de solución madre 20x del Compuesto EH en Metanol para hacer concentraciones de 500 microM, 250 microM, 125 microM, ..., del Compuesto EH en el plasma.

30

Por ejemplo: 190 microL de plasma + 10 microL del Compuesto EH 10 mM en metanol = 0,2 mL de plasma con el Compuesto EH 500 microM.

Etapa 2. Las muestras de la etapa 1 se mezclaron con vórtice durante 10 segundos a máxima velocidad.

35

Etapa 3. 0,4 mL de acetonitrilo se agregaron a todas las muestras de la etapa 2 y todos los frasquitos se mezclaron con vórtice a máxima velocidad durante 1 minuto.

Etapa 4. Todas las muestras de la etapa 3 se centrifugaron a 14000 rpm, 17000 g, a 4°C, durante 25 minutos.

40

Etapa 5. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de jeringa de membrana de PTFE de 4 mm, de 0,45 micrómetros (Phenomenex # AF0-3102-52), 15 microL se inyectaron y se resolvieron en una columna de fase inversa, de 150 x 3 mm, C8(2), poro 100A, 3 micrómetros Luna (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7) en un gradiente lineal de 50 minutos de 40% a 69% de (0,1% de Ácido Fórmico, 89,9% de Acetonitrilo, 10% de Metanol) a 0,25 ml/minuto, 100 bares, temperatura de columna 37°C, procedimiento 406975M1, LC-MS Agilent 1100.

45

Todas las muestras se condujeron por duplicado, se registraron las absorbancias a 210 nm y 230 nm, los espectrogramas de ionización Negativa y Positiva.

50

Condiciones de HPLC:

Tabla 10

Gradiente de HPLC		
tiempo min.	% de disolvente C	% de disolvente D
0	60	40
2	60	40
52	31	69
58	31	69
60	60	40
75	60	40

disolvente C: 0,1% de Ácido Fórmico en agua
disolvente D: 0,1% de Ácido Fórmico, 89,9% de Acetonitrilo, 10% de Metanol

Resultados:

1. El Compuesto EH se detectó fácilmente en el plasma de ratón, los Tiempos de retención y masa se confirmaron en los modos de ionización Positiva y Negativa. Esquema 0205-09A LC-MS AGILENT^{MR}. (Figura 6).

"M-" = 283,2 100%, 567,2 47%.

"M+" = 214,0 100%, 179,2 97%, 214,4 95%, 302,4 85% (Compuesto H+H₂O=302) Peso de la Fórmula 284, Tiempo de Retención promedio = 35 minutos.

Tabla 11

# Ratón en plasma	Tiempo de sangrado	Concentración de compuesto EH en PLASMA de ratón, microM
6	0,5 h	430
7	0,5 h	342
8	0,5 h	523
9	1 h	447
10	1 h	406
11	1 h	467
12	2 h	178
13	2 h	238
14	2 h	241
15	4 h	148
16	4 h	154
17	4 h	134
24	6 h	93
25	6 h	268
26	6 h	231
27	8 h	95
28	8 h	147
29	8 h	187
18	12 h	79
19	12 h	36
20	12 h	74
22	16 h	25
23	16 h	61
30	24 h	40
31	24 h	26
32	24 h	0,74
33	48 h	0
34	48 h	0
35	48 h	0

ES 2 741 153 T3

Tabla 12.

Datos de Sigma Stat		
H de tiempo sangrado	Concentración del compuesto EH, promedio microM	Error estadístico
0	0	0
0,5	431,7	52
1	440	18
2	219	20,5
4	145,3	5,9
6	197,3	53
8	143	27
12	63	13,58
16	43	18
24	22,247	11,5
48	0	0

Tabla 13

Tiempo (h)	Compuesto EH (μM)
0	0
0,5	432
1	440
2	219
4	145
6	197
8	143
12	63
16	43
24	22
48	0
t1/2	8,05
AUC ₀₋₂₄ :	2588
Cmax = 440 microM T1/2 = 8,05 h AUC 2588 microM*h	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 ácido 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)-4-metilfenil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
2. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento o la prevención de una afección en un sujeto, en el que dicha afección se selecciona del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, niveles elevados de ácido úrico que no alcanzan los niveles que justifican usualmente un diagnóstico de hiperuricemia y cálculos renales.
- 10
3. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según la reivindicación 2, en el que dicha afección es gota.
4. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que el sujeto es un ser humano.
- 15
5. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que comprende, además la administración al sujeto de uno o más de otros fármacos que disminuyen el ácido úrico en una cantidad combinada efectiva para reducir la concentración de ácido úrico en la sangre de, o para incrementar la excreción de ácido úrico de, el sujeto.
- 20
6. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según la reivindicación 5, en el que el otro fármaco que disminuye el ácido úrico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de xantina oxidasa, un agente uricosúrico, un inhibidor de transportador de urato-1, una uricasa y una estatina.
- 25
7. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el que la administración del otro fármaco que disminuye el ácido úrico es en una cantidad que es menor que la dosis terapéutica usual cuando se administra solo.
- 30
8. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que el compuesto, según la reivindicación 1, y el uno o más de otros fármacos que disminuyen el ácido úrico se mezclan juntos para formar una mezcla, y en el que dicho uso comprende la administración de la mezcla al sujeto.
- 35
9. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que el compuesto, según la reivindicación 1, y el uno o más de otros fármacos que disminuyen el ácido úrico no se mezclan juntos para formar una mezcla, y en el que dicho uso comprende la administración independiente de los mismos al sujeto.
- 40
10. Compuesto, según la reivindicación 1, para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que el compuesto, según la reivindicación 1, se formula para la administración oral.
- 45
11. Uso de un compuesto, según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección en un sujeto, en el que dicha afección se selecciona del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, niveles elevados de ácido úrico que no alcanzan los niveles que justifican usualmente un diagnóstico de hiperuricemia y cálculos renales.
- 50
12. Uso de un compuesto, según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección en un sujeto, según la reivindicación 11, en el que dicha afección es gota.
- 55
13. Uso de un compuesto, según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección en un sujeto, según la reivindicación 11 o reivindicación 12, en el que el sujeto es un ser humano.
- 60
14. Uso de un compuesto, según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección, según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que el compuesto, según la reivindicación 11, se formula para la administración oral.
15. Uso de un compuesto, según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección, según cualquiera de las reivindicaciones 11-14, que comprende además la administración al sujeto de uno o más de otros fármacos que disminuyen el ácido úrico en una cantidad combinada efectiva para reducir la concentración de ácido úrico en la sangre de, o para incrementar la excreción de ácido úrico de, el sujeto; preferiblemente, en el que el otro fármaco que disminuye el ácido úrico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de xantina oxidasa, un agente uricosúrico, un inhibidor de transportador de urato-1, una uricasa y una estatina.

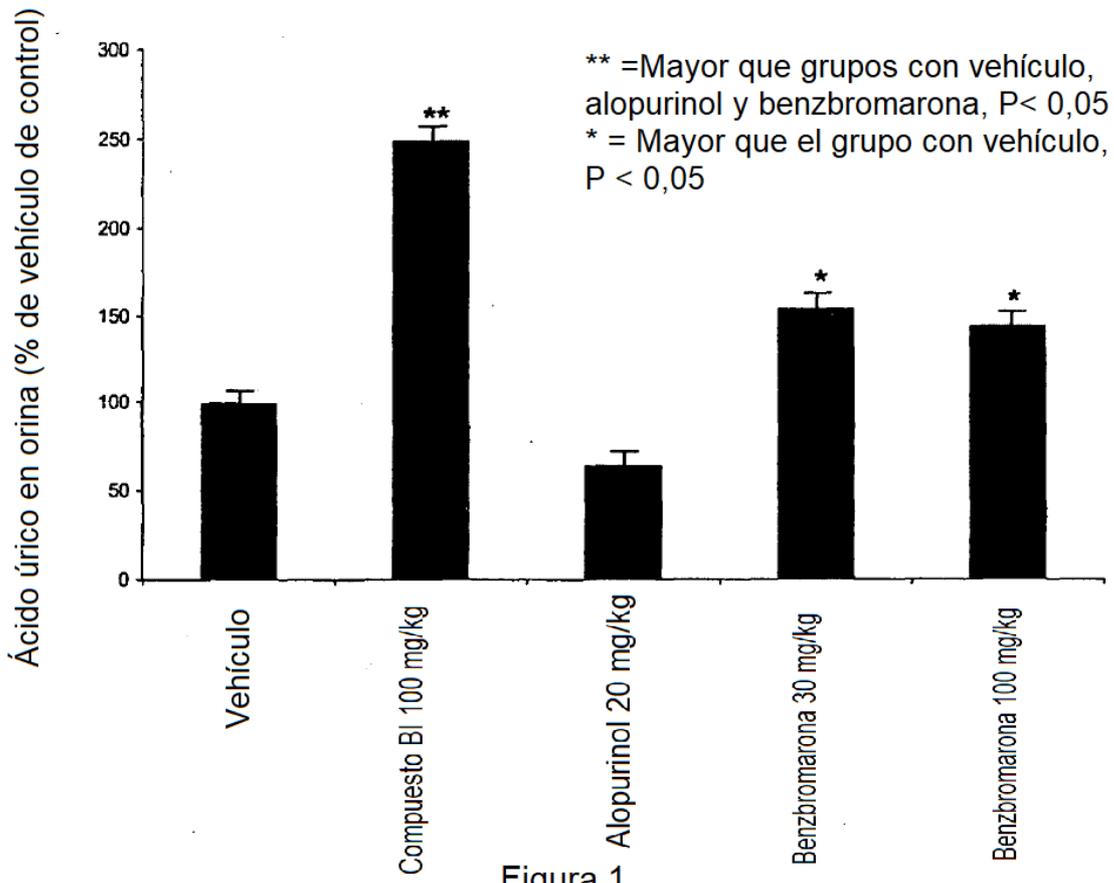


Figura 1

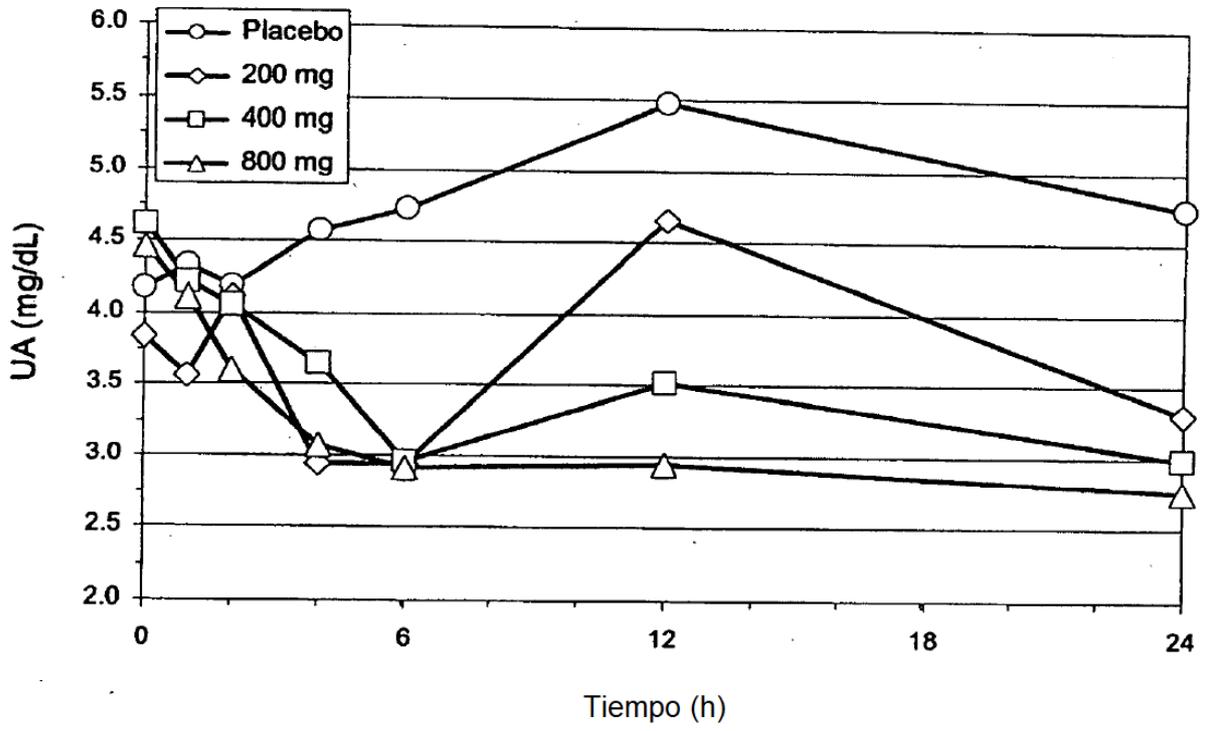


Figura 2

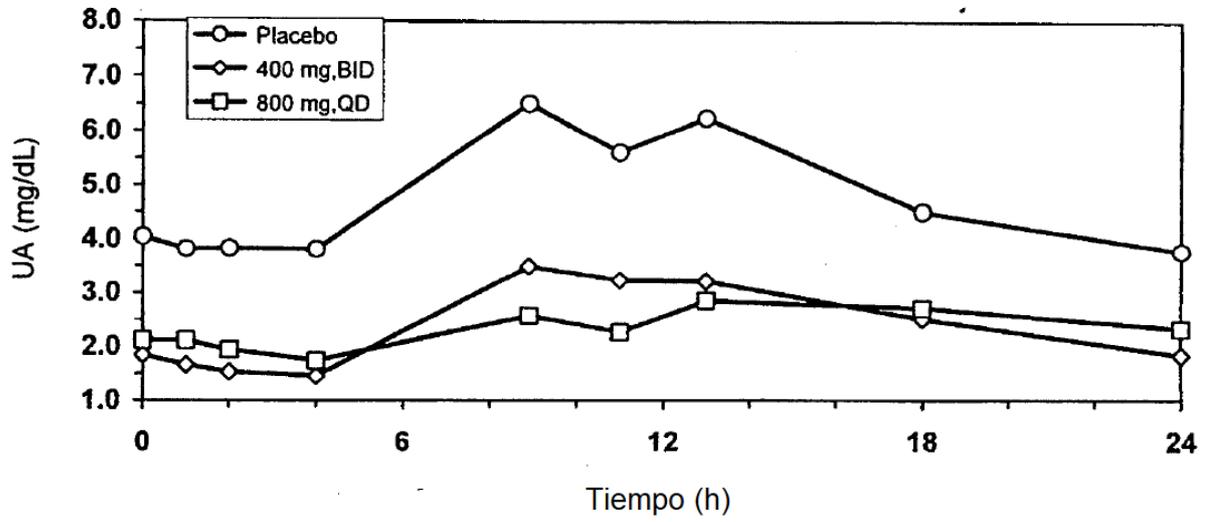


Figura 3

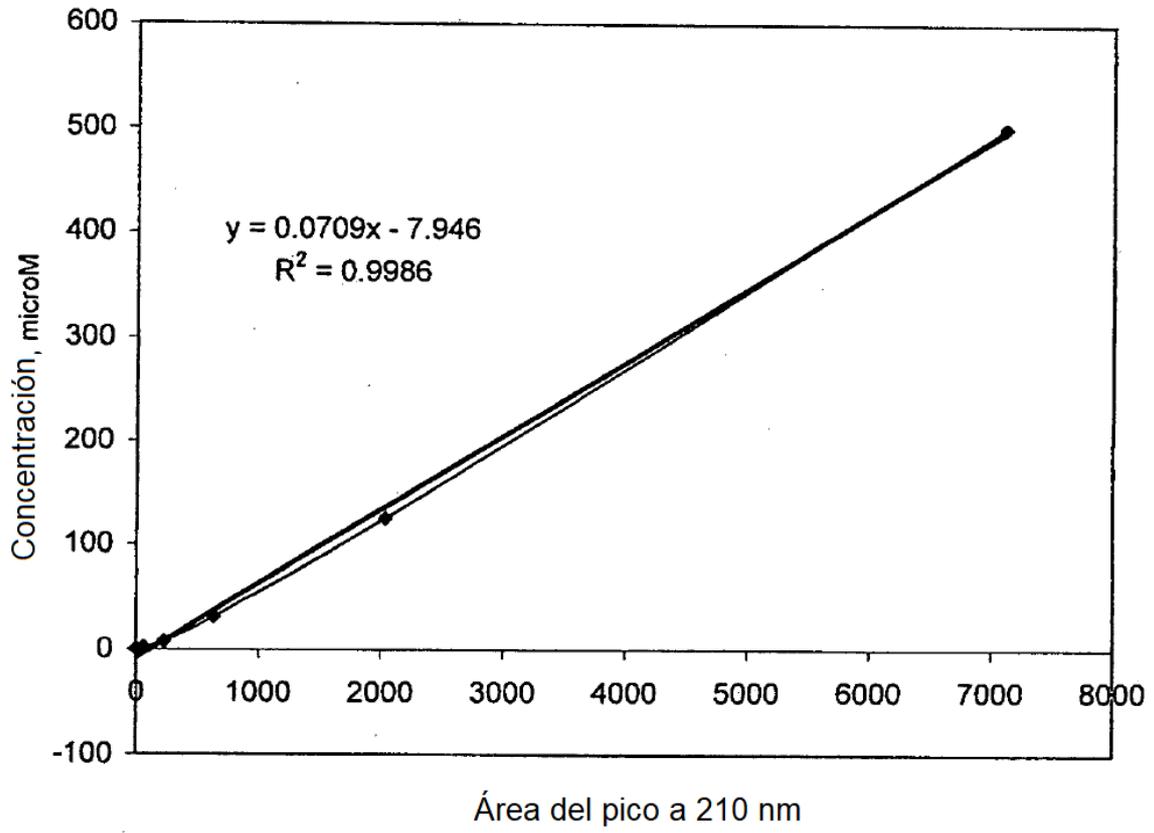


Figura 4

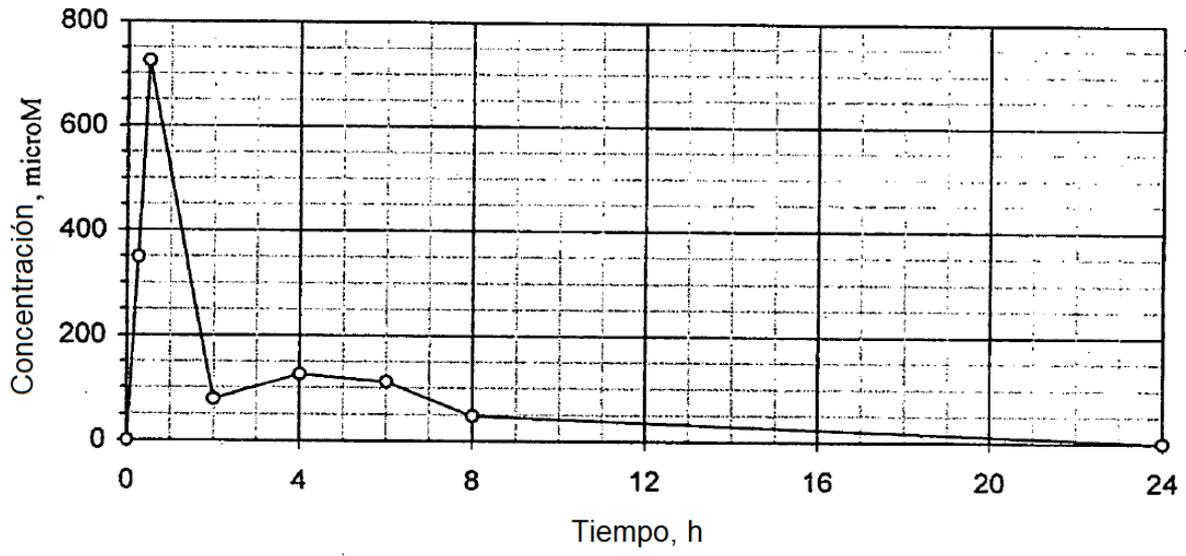


Figura 5

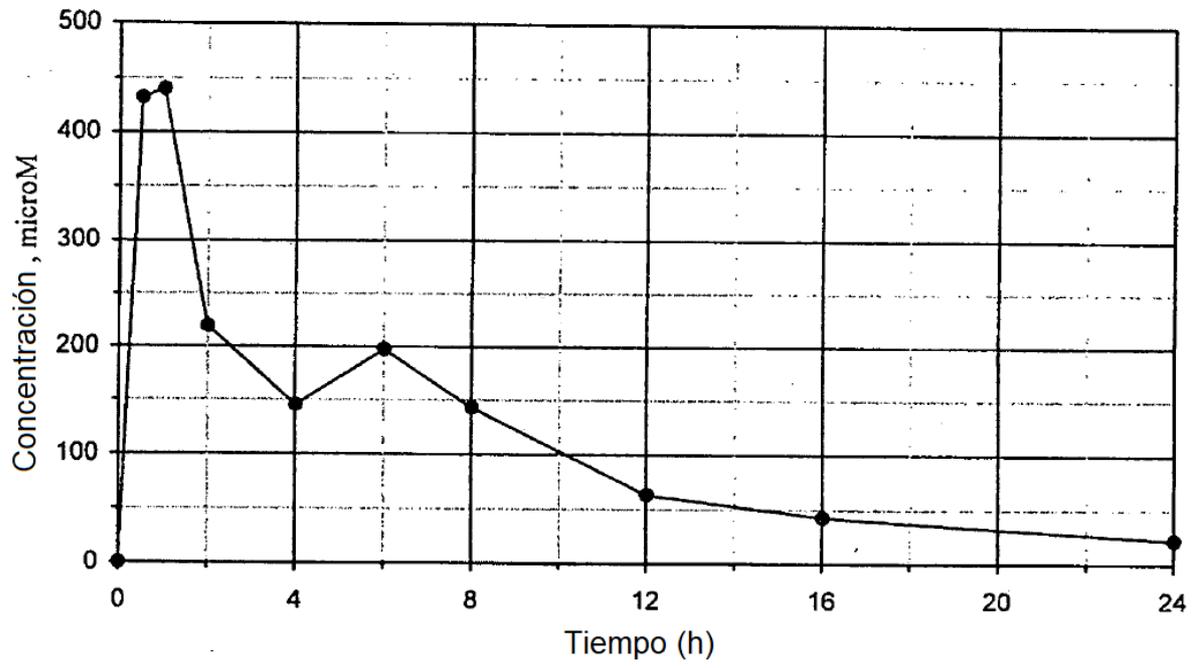


Figura 6