



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 600**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **C07D 257/04** (2006.01)

C07D 213/79 (2006.01) **C07D 213/70** (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05823343 .8**

96 Fecha de presentación : **15.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1817300**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

54 Título: **Potenciadores de los receptores de glutamato.**

30 Prioridad: **22.11.2004 US 630060 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2010

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Aicher, Thomas, Daniel;**
Benesh, Dana, Rae;
Blanco-Pillado, Maria-Jesus;
Cortez, Guillermo, S.;
Groendyke, Todd, Michael;
Khilevich, Albert;
Knobelsdorf, James, Allen;
Marmsater, Fredrik, Pehr;
Schkeryantz, Jeffrey, Michael y
Tang, Tony, Pisal

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Potenciadores de los receptores de glutamato.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con N° de Serie 60/630.060 presentada el 22 de noviembre de 2004.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas, y los procedimientos para usar el mismo, así como los procedimientos para preparar el mismo, y sus intermedios

10 Antecedentes de la invención

El aminoácido excitador L-glutamato (denominado a veces en el presente documento simplemente como glutamato) a través de sus muchos receptores media la mayor parte de la neurotransmisión excitadora en el sistema nervioso central (SNC) y se ha implicado en numerosas rutas del sistema nervioso periférico (SNP). Los aminoácidos excitadores, incluyendo glutamato, son de gran importancia fisiológica, jugando un papel en una variedad de procesos neurológicos, fisiológicos y psiquiátricos, tales como la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración, la regulación cardiovascular, la percepción sensorial, y las respuestas emocionales.

20 El glutamato actúa mediante al menos dos tipos distintos de receptores. Un tipo está compuesto por los receptores del glutamato ionotrópico (iGlu) que actúan como canales iónicos cuyo efecto depende del ligando. Mediante la activación de los receptores iGlu, se piensa que el glutamato regula la transmisión neuronal rápida en la sinapsis entre dos neuronas en conexión en el SNC. El segundo tipo general de receptor es la proteína G o receptor del glutamato "metabotrópico" unido al segundo mensajero. Ambos tipos de receptores parecen no sólo mediar la transmisión sináptica normal en toda la extensión de las rutas excitadoras, sino que también participan en la modificación de las conexiones sinápticas durante el desarrollo y durante toda la vida. Schoepp, Bockaert, y Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald y Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990).

30 Los receptores mGlu pertenecen a la familia del receptor acoplado con la proteína G de Tipo C (GPRC). Esta familia de GPRC incluye los receptores sensibles al calcio, los receptores GABA_B y los receptores sensoriales, son únicos en que los efectores se unen a la porción del término amino de la proteína del receptor que traduce una señal mediante los segmentos transmembrana en la matriz intracelular a través de las interacciones receptor/proteína G. Ozawa, Kamiya y Tsuzuski, Prog. Neurobio., 54, 581 (1998). Se ha demostrado que los receptores se localizan tanto antes como después de la sinapsis donde pueden regular la liberación del neurotransmisor, ya sea glutamato u otros neurotransmisores, o modular la respuesta post sináptica de los neurotransmisores, respectivamente.

En la actualidad existen ocho receptores mGlu que se han identificado positivamente, clonado e informado de sus secuencias. Estos están subdivididos adicionalmente basándose en su homología de la secuencia de aminoácidos, su capacidad para efectuar algunos mecanismos de transducción de la señal, y sus propiedades farmacológicas conocidas. Ozawa, Kamiya y Tsuzuski, Prog. Neurobio., 54, 581 (1998). Por ejemplo, los receptores mGlu del Grupo I, que incluyen mGlu1 y mGlu5, se conocen por activar la fosfolipasa C (PLC) mediante las proteínas Gαq, dando como resultado por tanto un aumento en la hidrólisis de los fosfoinosítidos y en la movilización del calcio intracelular. Existen diversos compuestos de los que se ha informado que activan los receptores mGlu del Grupo I que incluyen DHPG, (+/-)-3,5-dihidroxifenilglicina. Schoepp, Goldworthy, Johnson, Salhoff y Baker, J. Neurochem., 63, 769 (1994); Ito, y col., Neurorep., 3, 1013 (1992). Los receptores mGlu del Grupo II están constituidos por dos receptores distintos, los receptores mGlu2 y mGlu3. Ambos receptores se acoplan negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína G_{ai}. Se pueden activar estos receptores mediante un compuesto selectivo del grupo tal como (1S,2S,5R,6S)-2-aminobis[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato. Monn, y col., J. Med. Chem., 40, 528 (1997); Schoepp, y col., Neuropharmacol., 36, 1 (1997). Similarmente, los receptores mGlu del Grupo III, que incluyen mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, se acoplan negativamente a la adenilato ciclasa mediante G_{ai} y se activan potentemente mediante L-AP4 (ácido L-(+)-2-amino-4-fosfonobutírico). Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994).

Debe señalarse que muchas de las herramientas farmacológicas disponibles no son ideales ya que reaccionan en cruzado no solo con los receptores pertenecientes al mismo grupo de receptores mGlu sino también a menudo tienen cierta actividad entre los grupos de receptores mGlu. Por ejemplo, se cree que compuestos tales como 1S,3R-ACPD, ácido (1S,3R)-1-aminociclopentano-trans-1,3-dicarboxílico, activan todos los receptores del Grupo I, II y III dependiendo de la dosis utilizada, mientras que otros, tales como 1S,3S-ACPD, el ácido (1S,3S)-1-aminociclopentano-trans-1,3-dicarboxílico, son más selectivos para los receptores del Grupo II (mGlu2/3) que del Grupo I (mGlu1/5) o del Grupo III (mGlu4/6/7/8). Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994). Hasta la fecha, existen muy pocos ejemplos de agentes selectivos para los receptores mGlu. Schoepp, Jane, y Monn, Neuropharmacol., 38, 1431 (1999).

65 Está cada vez más claro que existe una relación entre la modulación de los receptores de los aminoácidos excitadores, que incluyen el sistema glutamatérgico, a través de cambios en la liberación o la alteración del glutamato en la activación del receptor pos sináptico, y una variedad de trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuroinflamatorios, por ejemplo, Monaghan, Bridges y Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29,365-402 (1989); Schoepp y Sacann, Neurobio. Aging, 15, 261-263 (1994); Meldrum y Garthwaite, Tr. Pharmacol. Sci., 11, 379-387 (1990). Las consecuencias médicas de dicha disfunción del glutamato hacen de la disminución de estos procesos neurológicos un importante objetivo terapéutico.

Los leucotrienos son potentes mediadores locales, que juegan un papel principal en las respuestas inflamatorias y alérgicas entre las que se incluyen la artritis, el asma, la psoriasis, y la enfermedad trombotica. Los leucotrienos son eicosanoides de cadena lineal producidos por la oxidación del ácido araquidónico por las lipoxigenasas en diversos tipos de células que incluyen: eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, leucocitos, y macrófagos. Actualmente, existen dos tipos

5 A de receptores GPCR para los cisteinil-leucotrienos (CysLT1 y CysLT2) que activan los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4, que median sus efectos proinflamatorios. Cada uno de los receptores CysLT tienen distintas distribuciones y asociaciones de tejidos con respuestas fisiológicas. También, el leucotrieno LTD4 tiene mayor afinidad por el receptor CysLT1 que los otros leucotrienos. Back, M. *Life Sciences* 71, 611-622, (2002). Los leucotrienos, especialmente LTD4 y su receptor CysLT1, se han implicado en la patogénesis de las vías aéreas y en las enfermedades alérgicas tales

10 como asma, contribuyendo a la broncoconstricción, la secreción de moco, y la migración de eosinófilos. De esta manera, los leucotrienos han demostrado jugar un importante papel en la patología del asma. Se ha proporcionado prueba rigurosa del papel de los leucotrienos en el asma mediante diversos ensayos clínicos fundamentales de registro en los que antagonistas del receptor LTD4 administrados oralmente producen claros beneficios terapéuticos en pacientes con asma. Estos beneficios incluyen la reducción en el uso de terapias clásicas del asma tales como corticosteroides.

15 Kemp, J.P., *Amer. J. Resp. Medi.* 2, 139-156, (2003).

Numerosas investigaciones confirman también la importancia de los leucotrienos en los trastornos alérgicos. De esta manera, tras la provocación por alérgenos, se detectó un marcado aumento en la concentración de LT en el fluido de lavado nasal procedente de pacientes con rinitis alérgica en la fase temprana y en la fase tardía. Creticos, P.S., S.P. Peters, N.F. Adkinson, R.M. Naclerio, E.C. Hayes, P.S. Norman, L.M. Lichtenstein, *N. Eng. J. Med.* 310:1626 (1984). Adicionalmente, el tratamiento con antihistaminas clínicamente eficaces, tales como azelastina, ha demostrado una reducción en la formación de cisteinil-leucotrininas, estableciendo una relación correlativa de los síntomas de reacción alérgica hasta el grado de la formación de leucotrienos y, de esta manera, la activación del receptor CysLT. Achterath-Tuckermann, U., Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B. A. Peskar, *Agents and Actions* 24: 217, 1988; Shin, M. H., F. M. Baroody, D. Proud, A. Kagey-Sobotka, L. M. Lichtenstein, M. Naclerio, *Clin. Exp. Allergy* 22: 289, 1992.

20

25

La Patente de los Estados Unidos N° 6.194.432 B1 da a conocer un procedimiento para usar fármacos antagonistas de leucotrieno para evitar y tratar dolores de cabeza primarios recurrentes que incluyen dolores de cabeza con migraña.

La Patente de los Estados Unidos N° 5.977.177 da a conocer que algunos compuestos derivados de fenilo sustituido son moduladores de endotelina y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas dolencias diferentes que incluyen el asma.

30

La Patente de los Estados Unidos N° 4.853.398 da a conocer que algunos compuestos derivados de benceno son antagonistas selectivos de leucotrienos y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos tales como asma.

35

La Solicitud de Patente Europea N° EP 28063 A1 y la Solicitud de Patente de Reino Unido N° GB 2058785 dan a conocer que algunos compuestos derivados de fenol son antagonistas de sustancias de anafilaxis que reaccionan lentamente y, como tales, son útiles en el tratamiento del asma, la fiebre del heno y las aflicciones de la piel.

40

Brown, F. J. y col *J. Med. Chem.* 32, p. 807-826 (1989) dan a conocer que algunos compuestos derivados de hidroxiacetofenona son antagonistas de leucotrienos y, como tales, juegan un papel en el tratamiento del asma.

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO 2001056990 A2 y la Patente de los Estados Unidos N° 6.800.651 B2 dan a conocer que algunos compuestos derivados de piridina son potenciadores de la función del receptor de glutamato metabotrópico, específicamente, potenciadores de la función del receptor mGlu2 y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas dolencias diferentes que incluyen ansiedad y dolor de cabeza con migraña.

45

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO 2004018386 y Pinkerton, A. B. y col *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, p.5329-5332 (2004) dan a conocer que algunos compuestos derivados de acetofenona que son potenciadores de la función del receptor de glutamato, específicamente, potenciadores de la función del receptor mGlu2 y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas dolencias diferentes que incluyen ansiedad y dolor de cabeza con migraña.

50

Recientemente, Pinkerton A. B. y col *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, p. 5867-5872 (2004) dan a conocer que algunos compuestos derivados de 4-tiopiridil acetofenona son potenciadores de la función del receptor de glutamato, específicamente; potenciadores de la función del receptor de mGlu2 y, como tales, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del SNC que incluyen ansiedad, esquizofrenia y epilepsia.

55

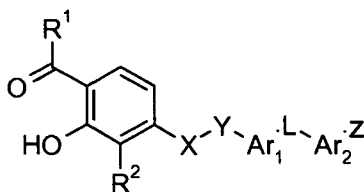
La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son potenciadores del receptor mGlu2 y antagonistas del receptor CysLT1. Como tales, los compuestos de fórmula I proporcionarían un medio para tratar trastornos asociados con glutamato o leucotrienos. Adicionalmente, se anticipa que en los trastornos con un componente de glutamato y leucotrieno en el inicio, propagación y/o síntomas, los compuestos de fórmula I proporcionarán un tratamiento efectivo para el paciente. Las consecuencias médicas de dicha disfunción del glutamato hacen de la disminución de estos procesos neurológicos un importante objetivo terapéutico.

60

65

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que

R¹ es alquilo C1-C5;

R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C1-C5, halo y fluoralkilo C1-C3

X se selecciona entre el grupo constituido por O, S(O)_m, y NR³;

Y es alcanedilo C1-C3;

Ar₁ Ar₂ son independientemente fenileno o piridinodilo;

L se selecciona entre el grupo constituido por -G-O-J-, -G-S(O)p-J, y -G-N(R⁴)-J;

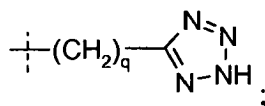
G es un enlace;

J se selecciona independientemente entre el grupo constituido por un enlace y alcanodilo C1-C3;

R³ es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C5;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C1-C5, C(=O)R₃, C(=O)R₃, C(=O)NR₃R₃ y SO₂R₃;

Z se selecciona entre el grupo constituido por (CH₂)_n COOH y



m y p son independientemente 0, 1, ó 2;

n y q son 0 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas novedosas, que comprenden un compuesto de fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Debido a que los compuestos de fórmula I son potenciadores del receptor mGlu2, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato, que incluyen: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía con derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, trauma de médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia (que incluye demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (que incluye dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia (que incluye, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (que incluye trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del humor (que incluyen depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, zumbido, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, color (que incluye estados de dolor agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor pos traumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (que incluyen narcolepsia) trastorno de déficit/hiperactividad de atención, y trastorno de la conducta.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato. Esto es, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o su composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato.

De los trastornos anteriores, los tratamientos de la migraña, ansiedad, esquizofrenia, y epilepsia, son de particular importancia.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la migraña.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la ansiedad, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. los trastornos de ansiedad particularmente preferidos son el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

En otra forma de realización adicionalmente preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato.

En otra forma de realización adicionalmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso como un medicamento.

En otra forma de realización más preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña.

En otra forma de realización adicionalmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato que contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula I.

En otra forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso en el tratamiento de la epilepsia.

Debido a que dichos potenciadores, incluyendo lo compuestos de fórmula I, modulan positivamente la respuesta del receptor de glutamato metabotrópico, es una ventaja que los presentes procedimientos utilicen glutamato endógeno.

Debido a que dichos potenciadores modulan positivamente la respuesta del receptor del glutamato metabotrópico a los agonistas del glutamato, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato administrando una cantidad efectiva de un potenciador de glutamato metabotrópico, incluyendo los compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad potenciada de un agonista del receptor de glutamato metabotrópico. Dicha combinación puede ser ventajosa en que puede aumentar la actividad y la selectividad de un agonista de los receptores de glutamato metabotrópico, en particular, un potenciador de los receptores mGlu2.

Debido a que muchos de los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor CysLT1, muchos de los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos mediados por uno o más leucotrienos tales como los trastornos inflamatorios y alérgicos asociados con la mediación del leucotrieno que incluyen el síndrome inflamatorio del intestino, la enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, asma, psoriasis, y enfermedad trombótica.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso en el tratamiento de una variedad de trastornos mediados por uno o más leucotrienos. Esto es, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o su composición farmacéutica para el tratamiento de los trastornos inflamatorios y alérgicos asociados con la mediación del leucotrieno.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso en el tratamiento del asma.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o una de sus sales.

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona procedimientos para potenciar los receptores de glutamato metabotrópico, en particular, los receptores mGlu2. En los presentes procedimientos, se administra una cantidad efectiva de un potenciador de los receptores de glutamato 2 metabotrópico, incluyendo un compuesto de fórmula I, que modula positivamente el efecto del glutamato o los agonistas de glutamato en el sujeto receptor.

ES 2 340 600 T3

Antes de describir la presente invención en mayor detalle, se entiende que la presente invención no se limita en su sentido más amplio a las formas de realización particulares descritas en el presente documento, ya que las variaciones de las formas de realización particulares descritas en el presente documento están comprendidas dentro del alcance de la invención reivindicada.

De esta manera, los compuestos útiles en la presente invención son aquellos que son potenciadores de los receptores del glutamato metabotrópico, particularmente, los que potencian los efectos del glutamato y de los agonistas del glutamato en los receptores mGlu2 del glutamato metabotrópico, e incluso más particularmente, los que potencian los efectos del glutamato y de los agonistas del glutamato en los receptores mGlu2. Los compuestos útiles son variados en la estructura, y siempre que abarquen las propiedades anteriores, son adecuados para el uso en la presente invención. Los compuestos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I potencian la función de los receptores del glutamato. Específicamente, los compuestos de fórmula I son potenciadores del receptor mGlu2.

Los compuestos de la presente invención incluyen también los que son moduladores de los receptores del leucotrieno, particularmente, los que antagonizan el receptor CysLT1.

Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término “alquilo C1-C5” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno a cinco átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. Los valores particulares de “alquilo C1-C5” son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático monovalente. Comprendido dentro del significado de “alquilo” está el término “alquilo C1-C3”.

El término “alquilo C1-C3” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y tres átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, y similares.

El término “alquilo C1-C5 sustituido” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y cinco átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo que tienen entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, azido, alcoxi, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo, fenilo sustituido, fenoxi, fenoxi sustituido, benciloxi, benciloxi sustituido, piridilo, piridilo sustituido, tienilo, y tienilo sustituido.

El término “alcanedilo C1-C5” se refiere a una cadena de alquilo divalente lineal o ramificada que tiene entre uno y cinco átomos de carbono, e incluye metileno y etano-1,1-diilo.

El término “alcanedilo C1-C5 sustituido” se refiere a una cadena de alquilo divalente lineal o ramificada que tiene entre uno y cinco átomos de carbono, e incluye metileno que tiene un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidroxilo, flúor, azido, metoxi, amino, acetilamino y metilsulfonamida. Los valores particulares de “alcanedilo C1-C5 sustituido” son CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃.

El término “alcanedilo C1-C3” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y tres átomos de carbono, e incluye metileno.

El término “alcanedilo C1-C3 sustituido” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y tres átomos de carbono, e incluye metileno, que tienen entre 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, azido, alcoxi, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo, fenilo sustituido, piridilo, piridilo sustituido, tienilo, y tienilo sustituido.

El término “halógeno o halo” se refiere a cloro, flúor, bromo o yodo.

El término “fluoroalquilo C1-C3” se refiere a una cadena de alquilo que tiene entre uno y tres átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de flúor, e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares. Un valor particular de “fluoroalquilo C1-C3” es trifluorometilo.

El término “alcoxi” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada unida a un átomo de oxígeno. Comprendido dentro del significado de “alcoxi” está el término “alcoxi C1-C4”.

El término “alcoxi C1-C4” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, y similares.

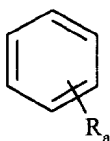
El término “alcoxi sustituido” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada unida a un átomo de oxígeno que tiene entre 1 y 3 sustituyentes. Comprendido dentro del significado de “alcoxi sustituido” está el término “alcoxi C1-C4 sustituido”.

ES 2 340 600 T3

El término “alcoxi C1-C4 sustituido” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, y similares, que tienen entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, alcoxi, carboxi, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo, y fenilo sustituido, y, cuando uno o más de los sustituyentes es hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, acilamino, y sulfonamida, entonces aquellos sustituyentes no se unen al mismo carbono que el átomo de alcoxi oxígeno.

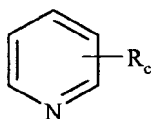
El término “cicloalquilo C3-C7” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado que tiene entre tres y siete átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

El término “cicloalquilalquilo C4-C8” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado que tiene entre tres y siete átomos de carbono unidos en el punto de sustitución por un hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada saturada no sustituida divalente que tiene al menos 1 átomo de carbono e incluye, ciclopropilmetilo, ciclopropil-2-propilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo y similares. Los términos “fenilo y fenilo sustituido” o “fenileno y fenileno sustituido” se refieren a un radical monovalente o divalente, respectivamente, de la fórmula



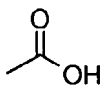
en la que R_a tiene entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcóxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo, y fenilo sustituido. Los valores particulares de R_a son hidrógeno, metoxi y flúor. Los valores particulares de R_a son hidrógeno, metoxi, flúor y trifluorometilo.

Los términos “piridinilo y piridinilo sustituido” o “piridinodiilo y piridinodiilo sustituido” se refieren a un radical monovalente o divalente, respectivamente, de la fórmula

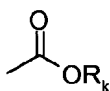


en la que R_c tiene entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, alcóxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo, y fenilo sustituido. Un valor particular de R_c es hidrógeno.

El término “carboxi” se refiere a un radical de la fórmula

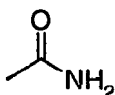


El término “alcóxycarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula

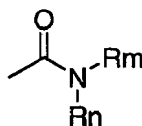


en la que R_k se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido. Los valores particulares de R_k son metilo y etilo.

El término “amido” se refiere a un radical de la fórmula

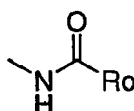


El término “amido sustituido” se refiere a un radical de la fórmula



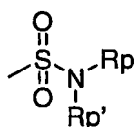
en la que R_m se selecciona entre el grupo constituido por alquilo y R_n se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_m es metilo. Los valores particulares de R_n son hidrógeno y metilo.

El término “acilamino” se refiere a un radical de la fórmula



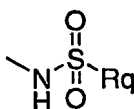
en la que R_o se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, fenilo, y fenilo sustituido. Un valor particular de R_o es metilo.

El término “sulfonilamido” se refiere a un radical de la fórmula



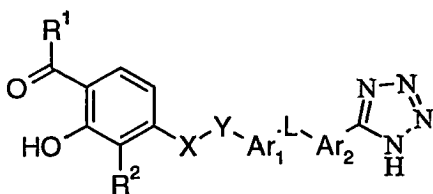
en la que R_p se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, fenilo, y fenilo sustituido, y $\text{R}_{p'}$ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo. Un valor particular de R_p es metilo. Los valores particulares de $\text{R}_{p'}$ son hidrógeno y metilo.

El término “sulfonamida” se refiere a un radical de la fórmula.

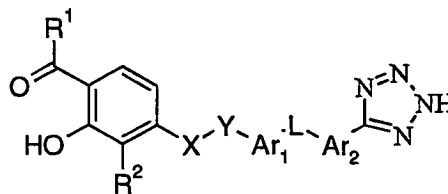


en la que R_q se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, fenilo, y fenilo sustituido. Un valor particular de R_q es metilo.

Como es fácilmente aparente para las personas expertas en la técnica, los compuestos de fórmula I pueden existir como tautómeros. Cuando existen tautómeros, se contempla que cada forma tautomérica y sus mezclas estén incluidas en la presente invención. Cuando se proporciona cualquier referencia en esta solicitud a uno de los tautómeros específicos de los compuestos de fórmula I, se entiende que abarca cada forma tautomérica y sus mezclas. Por ejemplo, cuando el grupo Z es tetrazolilo, existe un compuesto de fórmula I como tautómero I y tautómero II. Como tal, se entiende que cualquier referencia a un compuesto de fórmula I cuando el grupo Z es tetrazolilo como tautómero I abarca el tautómero II así como las mezclas del tautómero I y el tautómero II.



tautómero I



tautómero II

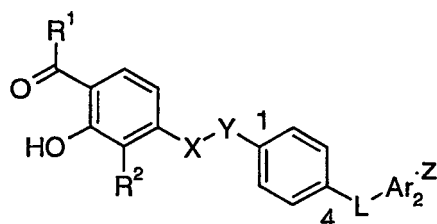
Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Se contemplan dentro de la presente invención todos los enantiómeros, diastereómeros, y sus mezclas. Cuando se identifican en esta solicitud las estereoquímicas específicas, se usan las designaciones Cahn-Ingold-Prelog de (*R*) y (*S*) y la designación *cis* y *trans* de la estereoquímica relacionada para referirse a isómeros específicos y a la estereoquímica relacionada. Las rotaciones ópticas conocidas se designan por (+) y (-) para giro dextrógiro y giro levógiro, respectivamente. Cuando se resuelve un compuesto quiral en sus enantiómeros, pero no se determinan las configuraciones absolutas, los isómeros se designan como isómero 1, isómero 2, etc.

Se pueden preparar estereoisómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enriquecidos. Los estereoisómeros específicos tanto de los materiales de partida como de los compuestos de fórmula I se pueden resolver mediante las técnicas bien conocidas en la técnica, tales como las que se encuentran en Stereochemistry of Organic Compounds, E. I. Eliel y S. H. Wilen (Wiley 1994) y Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, y S. H. Wilen (Wiley 1991), que incluyen la cromatografía en fases estacionarias quirales, resoluciones enzimáticas, o la cristalización fraccionada o la cromatografía de diastereómeros formados a este objeto, tales como sales diastereoméricas.

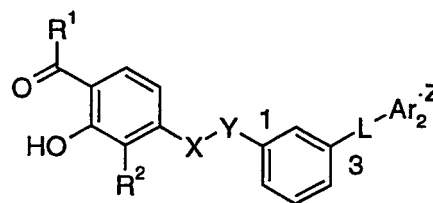
Aunque que se contemplan comprendidos dentro de la presente invención todos los enantiómeros, diastereómeros, y sus mezclas, las formas de realización preferidas son enantiómeros únicos y diastereómeros únicos.

Los términos “Ar₁ y Ar₂” se refieren a anillos de arilo o heterocíclicos de cinco o seis miembros seleccionados independientemente entre el grupo constituido por fenileno, fenileno sustituido, tiofenodiilo, tiofenodiilo sustituido, tiazolodiilo, tiazolodiilo sustituido, furanodiilo, piridinodiilo, piridinodiilo sustituido, oxazolodiilo, oxazolodiilo sustituido, isotiazolodiilo, isotiazolodiilo sustituido, isoxazolodiilo, isoxazolodiilo sustituido, pirimidinodiilo, pirimidinodiilo sustituido, piridazinodiilo, piridazinodiilo sustituido y 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo. Se entiende que siendo Ar₁ y Ar₂ al menos biradicales, se pueden unir en una posición regioisomérica 1-2, 1-3 o 1-4 dependiendo de la naturaleza del anillo y del número y localización de los sustituyentes. Se entiende además que la presente invención abarca todas las posibles combinaciones regioisoméricas de la unión a Ar₁ y Ar₂. Por ejemplo, cuando Ar₁ es fenileno, existen tres posibles regioisómeros, designados como 1-2 (*orto* u *o*), 1-3 (*meta* o *m*) y 1-4 (*para* o *p*), todos los cuales quedan abarcados en la presente invención por un compuesto de fórmula I

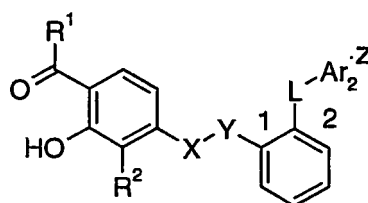
cuando Ar₁ es fenileno



fórmula I
1-4, *para* o *p*-



fórmula I
1-3, *meta* o *m*-



fórmula I
1-2, *orto* o *o*-

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de adición que existe en conjunción con la porción ácida y/o básica de un compuesto de fórmula I. dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables relacionadas en el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nueva York, 2002, que los técnicos expertos conocen. Las sales farmacéuticamente aceptables que son de adición de ácido se forman cuando un compuesto de fórmula I y los intermedios descritos en el presente

documento que contienen una funcionalidad básica se hacen reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables comúnmente empleados para formar dichas sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, y ácidos orgánicos tales como acético, cítrico, esílico, fumárico, glicólico, glucurónico, glutárico, láctico, maleico, málico, mandélico, mesílico, napadisílico, oxálico, succínico, tartárico, salicílico, *o*-acetoxibenzoico, o *p*-tolueno-sulfónico. Las sales farmacéuticamente aceptables que son de adición de base se forman cuando un compuesto de fórmula I y los intermedios descritos en el presente documento que contienen una funcionalidad ácida se hacen reaccionar con una base farmacéuticamente aceptable. Las bases farmacéuticamente aceptables comúnmente empleadas para formar sales de adición de base incluyen bases orgánicas tales como amonio, arginina, benetamina, benzatina, bencilamina, betaína, butilamina, colina, diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, etilenodiamina, glucosamina, imidazol, lisina, piperazina, procaína, y bases inorgánicas tales como sales de hidróxido de calcio, potasio, sodio y cinc, carbonato o bicarbonato y similares.

Adicionalmente a las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen en la invención otras sales. Pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras, por ejemplo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

El término “grupo protector o Pg”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos previstos para proteger o bloquear grupos funcionales contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. En el caso de un grupo funcional amino o hidroxilo, el grupo protector adecuado usado dependerá de las condiciones que se emplearán en las etapas posteriores de la reacción en las que se requiere la protección. Por ejemplo, puede ser deseable emplear la protección de múltiples grupos funcionales, tales como amino e hidroxilo, y controlar su protección y desprotección independientemente. Los grupos protectores amino e hidroxilo comúnmente usados se dan a conocer en *Protective Groups In Organic Synthesis*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts 3ª Ed. (John Wiley & Sons, Nueva York (1999)). Los grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, *t*-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, alfa-clorobutirilo, benzoilo, 4-chlorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y similares; grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, *p*-clorobenciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(*p*-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, alfa, alfa-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos alquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de amino adecuados preferidos son acetilo, metiloxicarbonilo, benzoilo, pivaloilo, aliloxicarbonilo, *t*-butilacetilo, bencilo, *t*-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen éteres tales como metoximetilo, 1-etoxietilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, tetrahidropiraniilo y similares; éteres de sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo y similares; ésteres tales como formiato, acetato, pivaloato, benzoato y similares; y sulfonatos tales como mesilato, bencilsulfonato, tosilato y similares. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados preferidos son acetilo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo y bencilo.

Así como con cualquier de compuestos farmacéuticamente activos, se prefieren algunos grupos en su aplicación de uso final. Se proporcionan a continuación las formas de realización preferidas para un compuesto de fórmula I de la presente invención.

Se prefieren los compuestos en los que R¹ es metilo.

Se prefieren los compuestos en los que R² es metilo, propilo, trifluorometilo, o cloro.

Se prefieren los compuestos en los que X es S(O)_m en los que m es 0, 1 ó 2. Se prefieren más los compuestos en los que X es O.

Se prefieren los compuestos en los que Y es metileno.

Se prefieren los compuestos en los que Ar₁ es fenileno o piridinodiilo, unido a cualquiera en la posición 1-3. Se prefieren más los compuestos en los que Ar₁ es fenileno o piridinodiilo, unido a cualquier anillo en la posición 1-4.

Se prefieren los compuestos en los que Ar₂ es piridinodiilo unido en la posición 1-4 o 1-3.

Se prefieren los compuestos en los que Ar₁ es fenileno.

Se prefieren los compuestos en los que Ar₂ es piridinodiilo.

Se prefieren los compuestos en los que Ar₂ está unido en la posición 1-4.

ES 2 340 600 T3

Se prefieren los compuestos en los que Ar₂ está unido en la posición 1-3.

Se prefieren los compuestos en los que Ar₁ está unido en la posición 1-3 o 1-4.

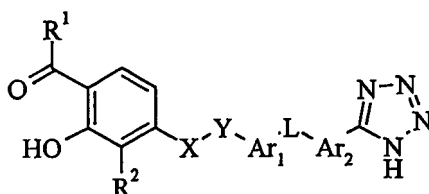
Se prefieren los compuestos en los que L es S(O)_p. Se prefieren más los compuestos en los que L es S. Se prefieren más los compuestos en los que L es O.

Se prefiere un compuesto de fórmula I seleccionado entre el grupo constituido por 1-(2-hidroxi-3-metil-4-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benziloxi}-fenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-3-metil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benziloxi}-fenil)-etanona y 1-(2-hidroxi-4-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benziloxi}-3-trifluorometil-fenil)-etanona.

Se prefiere más un compuesto de fórmula I que es ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)metil)feniltio)isonicotínico

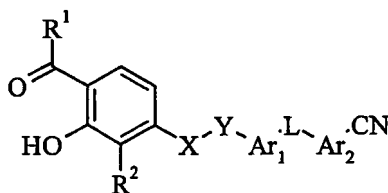
Las formas de realización adicionales de la invención incluyen un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que comprende

(A) Para un compuesto de fórmula I en el que Z es tetrazolilo,



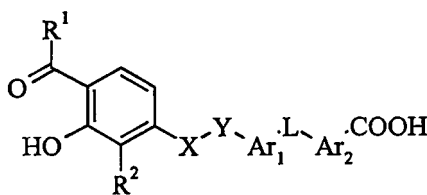
I, Z es tetrazolilo

cicloaddición de un compuesto de fórmula II en el que R¹⁰ es ciano con un reactivo de azida;



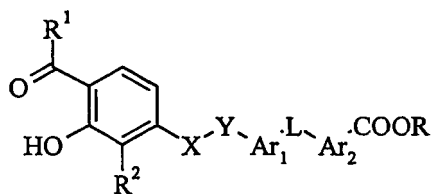
II, R¹⁰ es ciano

(B) Para un compuesto de fórmula I en el que Z es COOH,



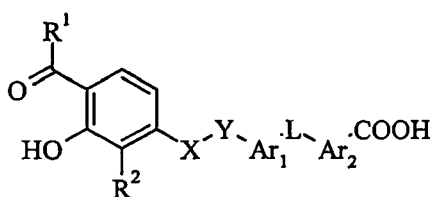
I, Z es COOH

hidrólisis de un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es éster de ácido carboxílico



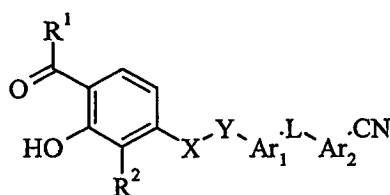
II, R^{10} es COOR

(C) Para un compuesto de fórmula I en el que Z es COOH,



I, Z es COOH

hidrólisis de un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es ciano; y

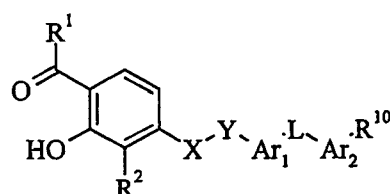


II, R^{10} es ciano

a partir de este momento, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, ésta se obtiene haciendo reaccionar el ácido de fórmula I con una base fisiológicamente aceptable o haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante otro procedimiento convencional.

La publicación Chemical Abstracts da a conocer el éster etílico del ácido 5-[[6-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-metil]-2-piridinil]metoxi]-2-butoxibenzoico.

Una forma de realización de la presente invención proporciona compuestos intermedios útiles para la preparación de un compuesto de fórmula I. Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II



II

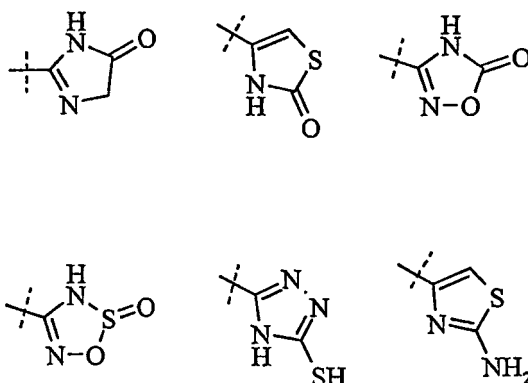
en la que

R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , Ar_2 y L se definen como anteriormente; y

R^{10} es CN o $COOR^{14}$ en el que R^{14} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C1-C5, fenilo y bencilo; diferentes del éster etílico del ácido 5-[[6-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-metil]-2-piridinil]metoxi]-2-butoxibenzoico. Un valor particular de R^{14} es metilo.

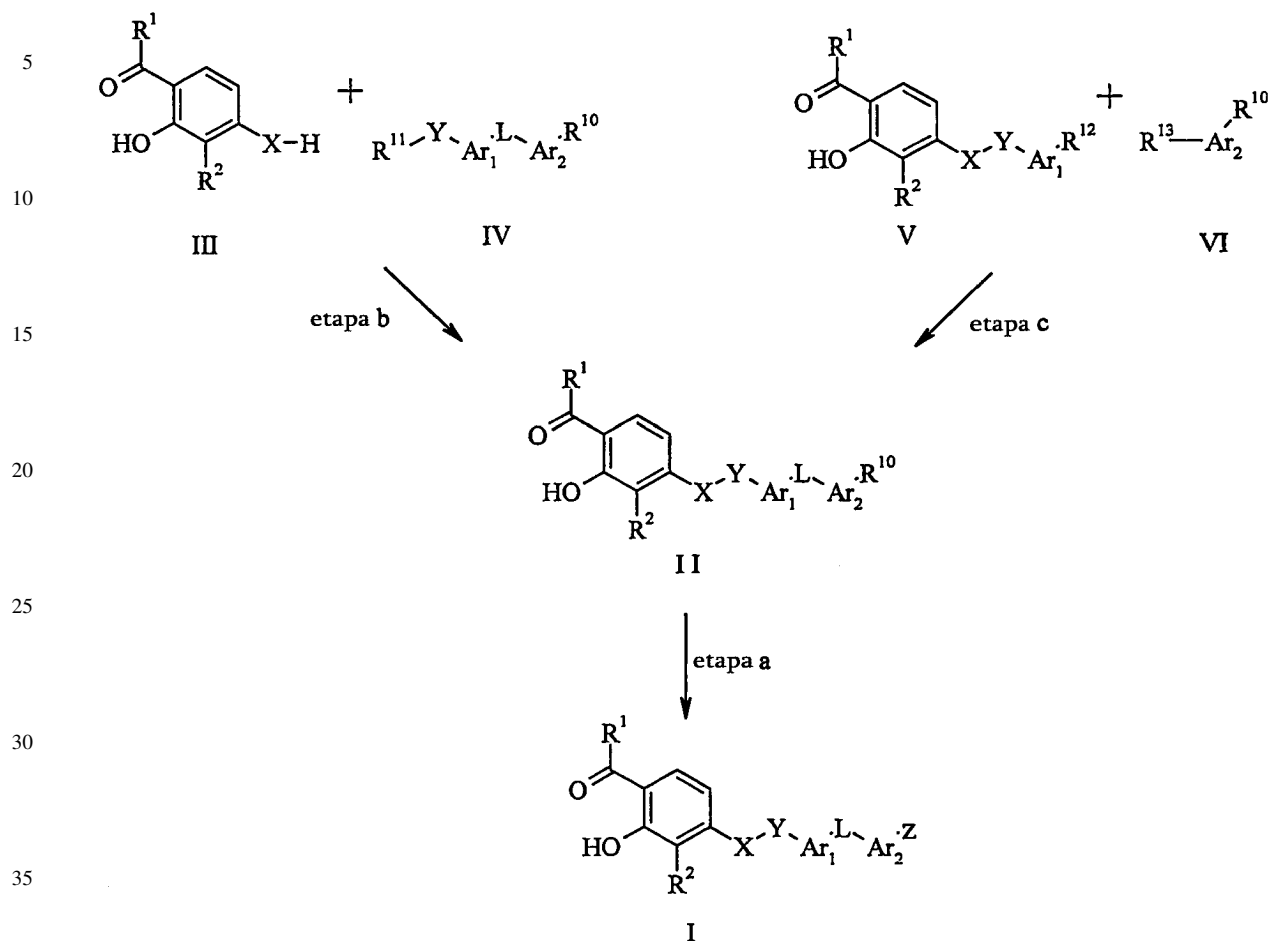
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante un procedimiento que es análogo a uno conocido en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o mediante un procedimiento novedoso descrito en el presente documento. Se proporcionan dichos procedimientos útiles para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define anteriormente como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que, a no ser que se especifique otra cosa, los significados de los radicales genéricos son como se define anteriormente y se conocen bien todos los reactivos y se aprecian en la técnica.

En general, se puede preparar un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II en el que R^{10} representa un precursor de Z (etapa a del Esquema de Reacción A). Más específicamente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es éster o nitrilo de ácido carboxílico con una base adecuada tal como hidróxido de potasio en un disolvente adecuado tal como agua para proporcionar un compuesto de fórmula I en el que Z es ácido carboxílico. Adicionalmente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es ciano con un reactivo de azida para proporcionar un compuesto de fórmula I en el que Z es tetrazolilo. Los reactivos de azida incluyen HN_3 en el que se proporciona HN_3 a partir de la reacción de la azida de sodio y un ácido prótico tal como clorhidrato de trietilamina y cloruro de amonio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como disoluciones de agua y un cosolvente orgánico en el que el cosolvente orgánico es un alcohol tal como alcohol isopropílico o una amida terciaria tal como N-metil-pirrolidinona. Otros ejemplos de reactivos de azida. Otros ejemplos de reactivos de azida incluyen complejos de transición de azida metálica tales como los que se proporcionan a partir de la reacción del bromuro de cinc y la azida de sodio, así como las trialquilsililazidas tales como trimetilsililazida. Se hace reaccionar un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es un haluro ácido en una o más etapas con agentes de ciclocondensación para proporcionar un compuesto de fórmula I en el que Z es



Se puede preparar un compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula III (etapa b del Esquema de Reacción A) o, alternativamente, a partir de un compuesto de fórmula V (etapa c del Esquema de Reacción A) Más específicamente, en la etapa b, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II en el que X es O bajo las condiciones de Mitsunobu, con un compuesto de fórmula IV en el que R^{11} es OH en presencia de una organofosfina tal como tributilfosfina y un reactivo de azodicarbonilo apropiado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina para proporcionar un compuesto de fórmula II. Los disolventes adecuados incluyen tolueno y diclorometano. En la etapa b, se puede preparar también un compuesto de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III en el que X es O, S, NH con un compuesto de fórmula IV en el que R^{11} es un grupo saliente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como acetona. Los grupos salientes adecuados incluyen haluros tales como yoduro, y ésteres de sulfonato tales como éster de metanosulfonato.

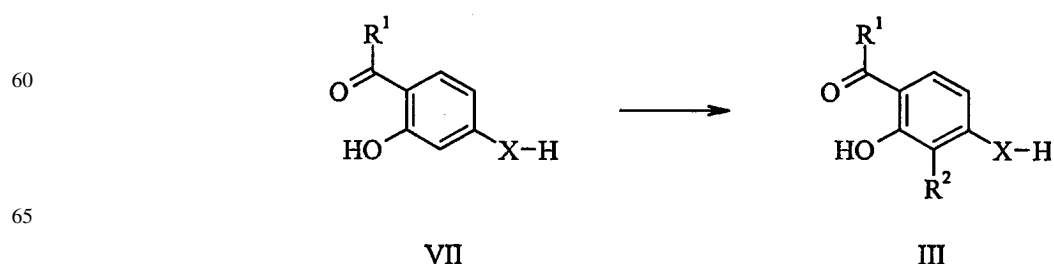
Esquema de Reacción A



40 Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula V (etapa c del Esquema de Reacción A) en el que R¹² es un precursor apropiado del grupo L. Más específicamente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula V en el que Ar₁ es piridinodiilo y R¹² es un grupo saliente con un compuesto de fórmula VI en el que R¹³ es tiol en un disolvente tal como dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula II en el que L es S. Los grupos salientes adecuados incluyen un haluro tal como cloruro.

45 Se puede preparar un compuesto de fórmula III en el que R² es halo, fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo sustituido y similar (Esquema de Reacción B). Más especialmente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VII en el que X es O bajo las condiciones apropiadas de halogenación para proporcionar un compuesto de fórmula III en el que X es O y R² es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo. Se hace reaccionar un compuesto de fórmula III en el que X es O y R² es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo con un ácido borónico de fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar, en presencia de un catalizador metálico de transición tal como Pd(dppf)₂Cl₂ y una base tal como hidróxido de cesio para proporcionar un compuesto de fórmula III en el que R² es el correspondiente fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar. Se lleva a cabo convenientemente la reacción en un disolvente tal como las disoluciones de tetrahidrofurano y agua.

55 Esquema de Reacción B

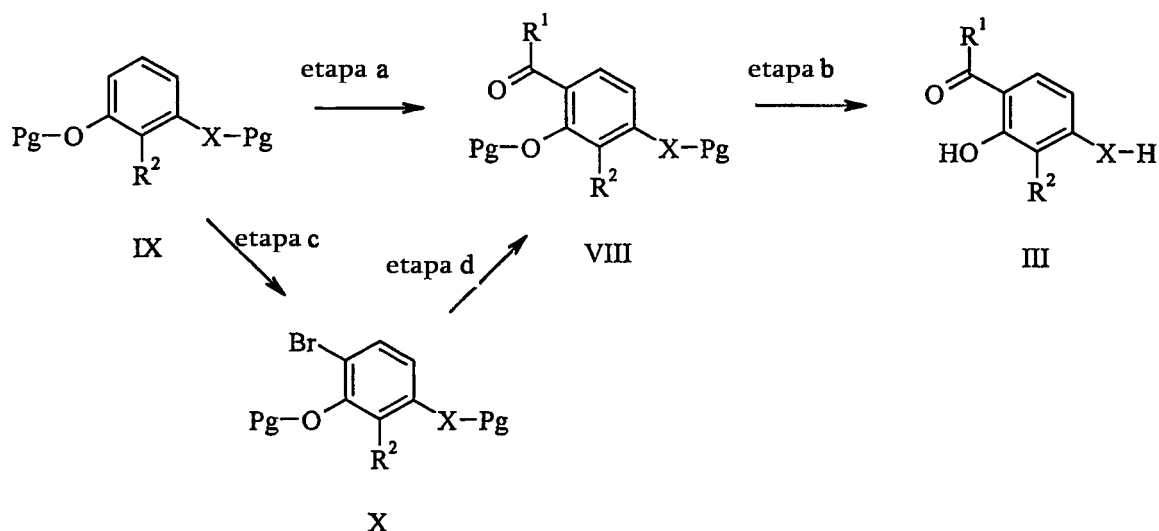


Se puede preparar un compuesto de fórmula III en el que X es S a partir de un compuesto de fórmula III en el que X es O. más específicamente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula III en el que X es O con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano. El tiocarbamato resultante se calienta en un disolvente adecuado tal como dodecano y se trata con hidróxido de sodio para proporcionar un compuesto de fórmula

Se puede preparar también un compuesto de fórmula III a partir de un compuesto de fórmula IX en el que el grupo Pg representa un grupo protector adecuado (Esquema de Reacción C). Más específicamente en la etapa a, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX en el que R² es un halógeno tal como yodo o bromo y Pg es metilo, con un ácido borónico de fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar, en presencia de un catalizador metálico de transición tal como Pd(dppf)₂Cl₂ y una base tal como hidróxido de cesio para proporcionar un compuesto de fórmula IX en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar, y Pg es metilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como una disolución de tetrahydrofurano y agua. Adicionalmente en la etapa A, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX

en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar, con un haluro de acilo R¹ tal como cloruro de acetilo y un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, en un disolvente adecuado, para proporcionar un compuesto de fórmula VIII en el que R¹ es metilo y R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano. En la etapa b, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIII en el que el grupo Pg es metilo, con agentes de desprotección tales como clorhidrato de piridina, en presencia de radiación de microondas, para proporcionar un compuesto de fórmula III en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido y similar.

Esquema de Reacción C

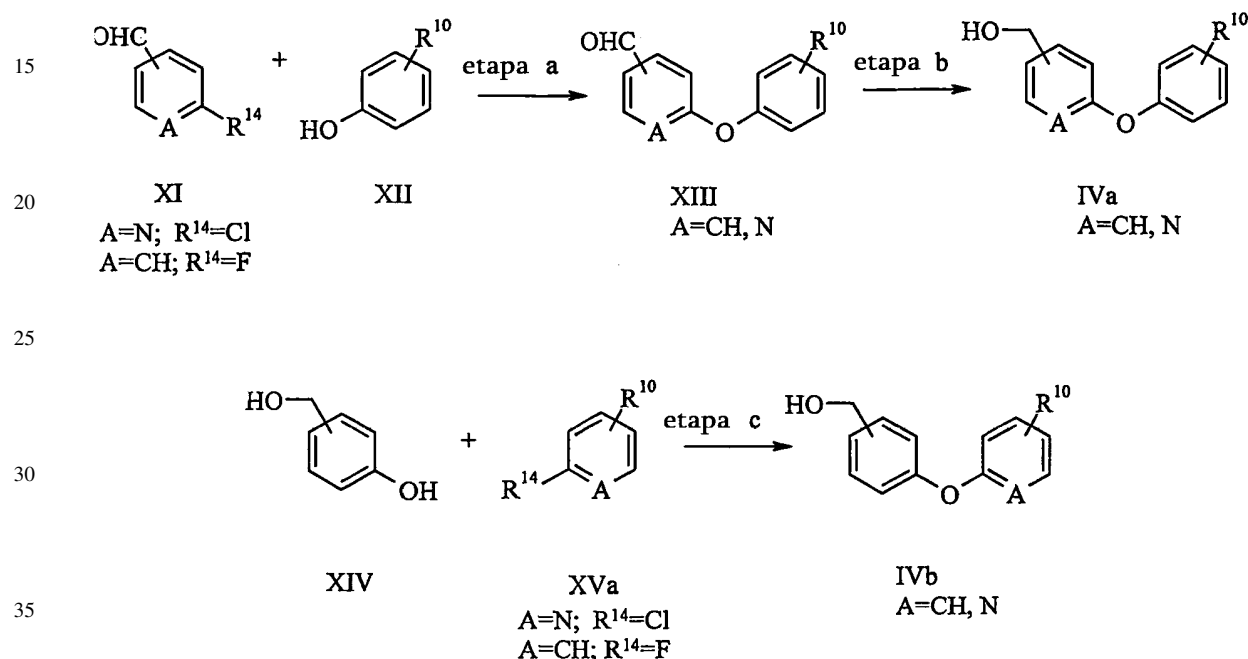


Adicionalmente en el Esquema de Reacción C, se puede preparar un compuesto de fórmula III en el que R² es fluoroalquilo C1-C3, a partir de un compuesto de fórmula IX en el que R² es halógeno. Más específicamente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX en el que R² es yodo, X es O y Pg es un grupo protector adecuado tal como bencilo, con un alquil éster del ácido difluoro-fluorosulfonil-acético en presencia de hexametilfosforamida y un catalizador metálico de transición tal como yoduro de cobre en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula IX en el que R² es trifluorometilo, X es O, y Pg es bencilo. Los disolventes adecuados incluyen dimetilformamida. En la etapa c, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX en el que R² es trifluorometilo, X es O y Pg es bencilo, con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, para proporcionar un compuesto de fórmula X. En la etapa d, se hace reaccionar un compuesto de fórmula X con tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano y un catalizador metálico de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente tal como dioxano, seguido por hidrólisis ácida, para proporcionar un compuesto de fórmula VIII en el que R¹ es metilo, R² es trifluorometilo, X es O, y Pg es bencilo. En la etapa b, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIII en el que R¹ es metilo, R² es trifluorometilo, X es O, y Pg es bencilo, con un catalizador metálico de transición tal como hidróxido de paladio, en presencia de una fuente efectiva de hidrógeno tal como ciclohexeno, para proporcionar un compuesto de fórmula III en el que R¹ es metilo, R² es trifluorometilo, y X es O. Los disolventes adecuados incluyen etanol.

Se puede preparar un compuesto de fórmula IV en el que L es O bajo condiciones formadoras de éter de arilo tal como se ha resaltado en el Esquema de Reacción D. más específicamente en la etapa a, se hace reaccionar un

compuesto de fórmula XII en el que R^{10} representa un precursor de Z con un compuesto de fórmula XI en el que A es N y R^{14} es cloro, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, para proporcionar un compuesto de fórmula XIII en el que A es N. la reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como dimetilacetamida. Análogamente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula XII en el que R^{10} representa un precursor de Z, con un compuesto de fórmula XI en el que A es CH y R^{14} es flúor, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, para proporcionar un compuesto de fórmula XIII en el que A es CH. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como dimetilacetamida.

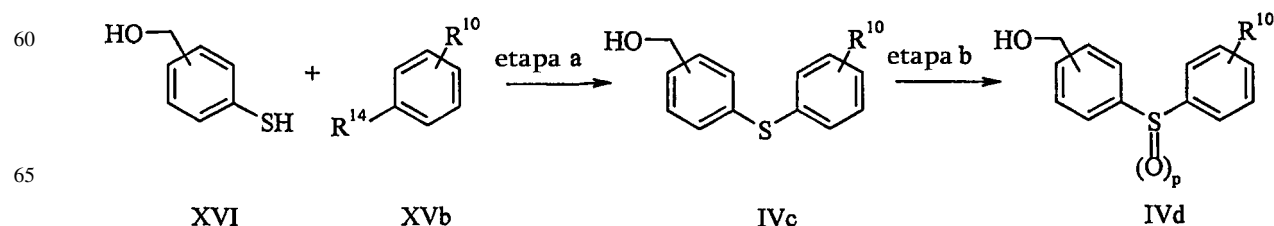
Esquema de Reacción D



En la etapa b del Esquema de Reacción D, se hace reaccionar un compuesto de fórmula XIII en el que A es CH o N, con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como metanol, para proporcionar un compuesto de fórmula IVa en el que A es CH o N. En la etapa c, se hace reaccionar un compuesto de fórmula XVa en el que A es N y R^{14} es cloro, o alternatively un compuesto en el que A es CH y R^{14} es flúor, con un compuesto de fórmula XIV, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, para proporcionar un compuesto de fórmula IVb en el que A es N o CH. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como dimetilacetamida.

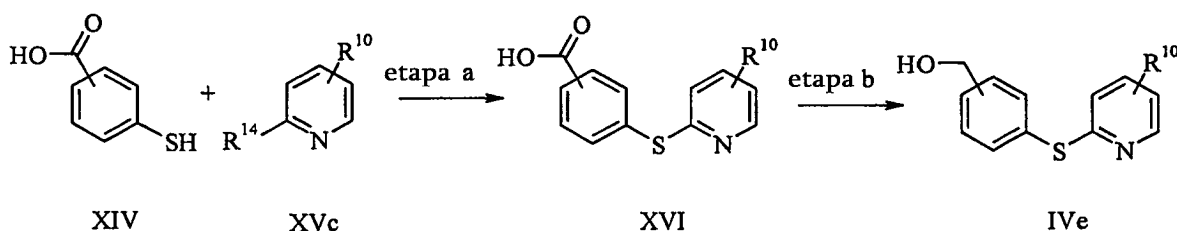
Se puede preparar un compuesto de fórmula IV, en el que L es $S(O)_p$ y p es 0, 1 ó 2, a partir de un compuesto de fórmula XVb tal como se resalta en el Esquema de Reacción E. más específicamente en la etapa a, se hace reaccionar un compuesto de fórmula XVb en el que R^{14} es un halógeno tal como yodo, con un compuesto de fórmula XVI, cloruro de cobre (I) y una base adecuada tal como carbonato de cesio, para proporcionar un compuesto de fórmula IVc. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona. En la etapa b, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IVc con un agente oxidante adecuado tal como peroximonosulfato de sodio, en un disolvente tal como metanol, para proporcionar un compuesto de fórmula IVd en el que p es 1 ó 2.

Esquema de Reacción E



En la etapa a del esquema de Reacción F, se hace reaccionar un compuesto de fórmula XIV secuencialmente con una base adecuada tal como hidruro de sodio y un compuesto de fórmula XVc en el que R^{14} es un halógeno tal como cloro en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, para proporcionar un compuesto de fórmula XVI. En la etapa b, se hace reaccionar un compuesto de fórmula XVI con un agente formador de haluro ácido tal como cloruro de tionilo para formar un cloruro de ácido intermedio que se hace reaccionar con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como dioxano para proporcionar un compuesto de fórmula IVe.

Esquema de Reacción F



Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica, esto es, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de los cuales se determinan mediante las propiedades de solubilidad y químicas del compuesto seleccionado, la ruta escogida de administración, y la práctica farmacéutica normalizada. Los compuestos de la presente invención, aunque son efectivos por sí mismo, se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, a objeto de estabilidad, conveniencia de cristalización, aumento de la solubilidad, y similares.

En la práctica, los compuestos de fórmula I se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas, esto es, en premezcla con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, la proporción y la naturaleza de los cuales se determinan mediante las propiedades químicas del compuesto de fórmula I seleccionado, la ruta de administración escogida, y la práctica farmacéutica normalizada.

De esta manera, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden administrar los compuestos de fórmula I mediante una variedad de rutas. Al efectuar el tratamiento de un paciente que padece los trastornos descritos anteriormente, se puede administrar un compuesto de fórmula I en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté biodisponible en una cantidad efectiva, incluyendo las rutas orales y parenterales. Se pueden administrar los compuestos de fórmula I, por ejemplo, oralmente, mediante inhalación, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal, y similar. Se prefiere generalmente la administración oral para el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento.

Una persona experta en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características concretas del compuesto seleccionado, el trastorno o dolencia que se va a tratar, la etapa del trastorno o la dolencia, y otras circunstancias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Se conocen bien en la técnica los vehículos o excipientes adecuados. Se puede adaptar la composición farmacéutica para el uso oral, mediante inhalación, parenteral, o tópica y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, disoluciones, suspensiones, o similares.

Se pueden administrar los compuestos de la presente invención oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte, o encapsulados o comprimidos en comprimidos. A objeto de administración terapéutica, se pueden incorporar los compuestos con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deberían contener al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero puede variarse dependiendo de la forma concreta y puede ser convenientemente entre un 4% y aproximadamente un 70% del peso de la unidad. La cantidad

del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Una persona experta en la técnica puede determinar las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención.

5 Los comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, y similares pueden contener también uno o más de los siguientes adyuvantes: ligantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes desintegrantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal; y se pueden añadir agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, adicionalmente a los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. De esta manera, se pueden recubrir los comprimidos o las píldoras con azúcar, shellac, u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, adicionalmente a los presentes compuestos, sacarosa como agente endulzante y algunos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

20 A objeto de la administración terapéutica parenteral, se pueden incorporar los compuestos de la presente invención en una disolución o una suspensión. Estas preparaciones contienen normalmente al menos un 0,1% de un compuesto de la invención, pero pueden variarse hasta entre un 0,1 y aproximadamente un 90% de su peso. La cantidad del compuesto de fórmula I presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las disoluciones o las suspensiones pueden incluir también uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, disolución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol benéfico o metil parabeno; antioxidantes tales como acetato, citratos o fosfatos y los agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Se puede encerrar la preparación parenteral en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples preparados de vidrio o plástico. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar las composiciones y las preparaciones preferidas.

30 Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención tópicamente, y cuando se hace así, el vehículo puede comprender adecuadamente una disolución, pomada o base de gel. La base puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificantes, y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de la fórmula I o su sal farmacéutica entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en p/v (peso por unidad de volumen).

40 Los compuestos de fórmula I son potenciadores de la función del receptor de glutamato metabotrópico (mGlu), en concreto, son potenciadores de los receptores mGlu2. Estos es, los compuestos de fórmula I aumenta la respuesta del receptor mGlu2 al glutamato o a un agonista del glutamato, potenciando la función de los receptores. En el Ejemplo A, se muestra el comportamiento de los potenciadores de fórmula I en los receptores mGlu2, que es adecuado para identificar los potenciadores útiles para llevar a cabo la presente invención. De esta manera, los potenciadores de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato descrita que se va a tratar en el presente documento y otros que se pueden tratar mediante dichos potenciadores como apreciarán las personas expertas en la técnica.

Ejemplo A

50 *Potenciación del aumento inducido por el glutamato en el calcio intracelular con una línea celular que expresa mGlu2*

Las líneas celulares que expresan los receptores mGlu2 humanos se derivan tal como se ha descrito anteriormente (Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, Mol. Pharmacol. 48, 648-657, 1995) y se cultivan en DMEM con suero bovino fetal dializado al 5%, glutamina 1 mM, piruvato de sodio 1 mM, 50 µg/ml de Geneticina G418, y 0,2 mg/ml de higromicina B. Se pasaron los cultivos confluentes semanalmente. Estas células se denominan como células RGT del transportador del Glutamato de Rata, y se han transfectado simultáneamente con el transportador GLAST del glutamato/aspartato. La línea de células RGT que expresaban los receptores mGlu2 se transfectó de manera estable con la proteína G mixta, Galfa 15 para cambiar la ruta de señalización del receptor mGlu2 a una que se podría medir fácilmente mediante la liberación del calcio intracelular. De esta manera, se vigilaron los niveles del calcio intracelular antes y después de la adición de fármacos en un Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrica (es decir, FLIPR, Molecular Devices). Se usó el siguiente tampón en todo como tampón de ensayo. KCl 10 mM, NaCl 138 mM, CaCl₂ 5 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 4 mM, Glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4. Las células que se habían plaqueado 48 horas antes a una densidad de 30-40.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos se cargaron con un colorante sensible al calcio durante 90 minutos a 25°C. Se mezcló Fluo-3 (2 mM en DMSO, Molecular Probes) con un volumen igual de ácido plurónico al 10% en DMSO, y se diluyó hasta 8 µM en el tampón descrito anteriormente que contenía suero bovino fetal al 10% para fabricar el tampón de carga. Tras cargar las células, se retiró el tampón de carga y se sustituyó con tampón de ensayo antes de la adición del fármaco y se vigiló en el FLIPR. Se determinó la señal

resultante procedente de la adición de los compuestos de fórmula (I) y las concentraciones submáximas de un agonista en el emplazamiento del glutamato (por ejemplo, glutamato 1 μM) tomando la diferencia de la altura máxima del pico fluorescente menos la fluorescencia de fondo en cada pocillo y expresando los resultados como porcentaje de señal observada con una respuesta máxima del glutamato (glutamato 30 μM , normalmente aproximadamente 30-50.00 Unidades Fluorescentes Relativas). A continuación se aplicó la curva de ajuste de mínimos cuadrados con una ecuación de cuatro parámetros a la curva de respuesta en % de la dosis resultante para determinar los valores DE_{50} resultantes.

Los compuestos ejemplificados de fórmula I afectan normalmente la potenciación de los receptores mGlu2 con valores DE_{50} inferiores de 12,5 μM . más específicamente, los ejemplos 21, 22, 27, y 84, afectan la potenciación de los receptores mGlu2 con valores DE_{50} inferiores de 350 nM.

Los compuestos de fórmula I son moduladores de la función del receptor de leucotrieno, en particular, son antagonistas de los receptores de leucotrieno. Esto es, los compuestos de fórmula I antagonizan el receptor cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4). En el Ejemplo B se muestra el comportamiento del antagonismo del receptor cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4) por los compuestos de fórmula I que es adecuado para identificar antagonistas útiles para llevar a cabo la presente invención. De esta manera, los antagonistas de leucotrieno de la presente invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios y alérgicos mediados por los leucotrienos y descritos que se van a tratar en el presente documento y otros trastornos que se pueden tratar por dichos antagonistas como apreciarán las personas expertas en la técnica.

Ejemplo B

Antagonismo del aumento inducido por cisteinil-leucotrieno d4 (ltd4) en el calcio intracelular dentro de una línea celular que expresa el receptor de Leucotrieno 1 (CysLT1)

Se derivaron líneas celulares que expresaban el receptor CysLT1 humano [AV12-664 (ATCC-9595)] y se mantuvieron en medios de cultivos: DMEM con suero bovino fetal dializado al 5%, glutamina 1 mM, y piruvato de sodio 1 mM. Se pasaron semanalmente los cultivos confluentes. Se vigilaron los niveles de calcio intracelular en células que expresaban CysLT1 con la adición de LTD4, con o sin exposición previa a los compuestos que se estaban ensayando como antagonistas con un Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices). Se usó el siguiente tampón en todo como tampón de ensayo: Disolución Salina Tamponada de Hanks sin rojo fenol (GIBCO), con HEPES 10 mM pH 7,4. Las células que se habían plaqueado 48 horas antes a una densidad de 20-25.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos se cargaron con un colorante sensible al calcio durante 90 minutos a 25°C. Se mezcló Fluo-3 (2 mM en DMSO, Molecular Probes) con un volumen igual de ácido plurónico al 10% en DMSO, y se diluyó hasta 8 μM en el tampón descrito anteriormente que contenía suero bovino fetal al 10% para fabricar el tampón de carga. Tras cargar las células, se retiró el tampón de carga y se sustituyó con tampón de ensayo antes de la adición del fármaco y se vigiló en el FLIPR durante algunos minutos. Se determinó la señal resultante procedente de la adición de LTD4 6 nM (que proporciona aproximadamente el 90% de la señal máxima con LTD4 25 nM) tomando la diferencia de la altura máxima del pico fluorescente menos la fluorescencia de fondo en cada pocillo y expresando los resultados como porcentaje de señal observada sin pretratamiento del(de los) compuesto(s) de ensayo. A continuación se aplicó la curva de ajuste de mínimos cuadrados con una ecuación de cuatro parámetros a la curva de inhibición en % de la dosis resultante para determinar los valores DE_{50} resultantes.

Los compuestos ejemplificados de fórmula I afectan el antagonismo de los receptores CysLT1 con valores DE_{50} inferiores de 12,5 μM . Más específicamente, los ejemplos 21, 27, y 84, afectan el antagonismo de los receptores CysLT1 con valores DE_{50} inferiores de 150 nM.

En una forma de realización de la presente invención se proporcionan procedimientos para tratar los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un potenciador de los receptores 2 de glutamato metabotrópico.

Específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un potenciador del receptor mGlu2 y/o un antagonista del receptor CysLT1, estos es, la presente invención proporciona procedimientos que usan una cantidad efectiva de un potenciador de los receptores mGlu2 y/un antagonista del receptor CysLT1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la migraña.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la ansiedad.

Los trastornos de ansiedad particularmente preferidos son el trastorno generalizado de ansiedad, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo.

ES 2 340 600 T3

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

5 En otra forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la epilepsia.

Debido a que los compuestos de fórmula I potencian la función fisiológica normal de los receptores mGlu, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, que incluyen: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía con derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, trauma de médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia (que incluye demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos y trastornos musculares asociados con ataques de espasticidad muscular (que incluyen temblores), epilepsia, convulsiones, migraña (que incluye dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia (que incluye sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (que incluye trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del humor (que incluyen depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, zumbido, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (que incluye estados de dolor agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor pos traumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (que incluyen narcolepsia), trastorno de déficit/hiperactividad de la atención, y trastorno de la conducta.

25 Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta diagnóstica para identificar muchos de los trastornos diagnósticos descritos en el presente documento. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento y que estos sistemas se desarrollan con el progreso médico científico.

30 Los compuestos de fórmula I potencian la respuesta del receptor mGlu, en particular la respuesta del receptor mGlu2, para el glutamato y los agonistas del glutamato. Dichos agonistas se reconocen fácilmente y algunos están disponibles en la técnica. Schoepp, D.D., Jane, D.E., Monn, J.A., Neuropharmacology 38: 1431-1476, (1999).

35 De esta manera, en una forma de realización más particular, se entiende que la presente invención se refiere a un procedimiento de potenciación de la acción de un agonista del receptor de glutamato en los receptores mGlu del Grupo II, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un potenciador mGlu2, en particular un compuesto de fórmula I, en combinación con una cantidad potenciada de un agonista del receptor mGlu. Dicha combinación puede ser ventajosa en que puede aumentar la actividad y la selectividad del agonista de mGlu.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero que padece uno o más trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato. Se entiende que cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganados, ovejas, y seres humanos, particularmente los seres humanos, son ejemplos de animales comprendidos dentro del alcance del significado del término. Se entiende también que esta invención se refiere específicamente a la potenciación de los receptores de glutamato metabotrópico de mamíferos.

45 Se reconoce también que una persona experta en la técnica puede afectar los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente que padece los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente que padece los trastornos con una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I. de esta manera, los términos “tratamiento” y “que trata” se pretende que se refieran a todos los procesos en los que se puede retardar, interrumpir, parar, controlar, o detener la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, y se pretende que incluyan el tratamiento profiláctico de dichos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad efectiva” de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, esto es, la dosificación que es efectiva en el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento.

60 El facultativo, como persona experta en la técnica, puede determinar fácilmente una cantidad efectiva mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad efectiva, la dosis de un compuesto de fórmula I, el facultativo considerará numerosos factores, que incluyen, pero sin limitarse a: el compuesto de fórmula I que se va a administrar; la administración simultánea de un agonista de mGlu, si se usa; la especie de mamífero, su tamaño, edad, y salud general, el trastorno específico implicado; el grado de implicación o la gravedad del trastorno, la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Se espera que una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I varíe entre aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Una persona experta en la técnica puede determinar las cantidades preferidas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad potenciada” se refiere a una cantidad de un agonista de mGlu, esto es, la dosificación de agonista que es efectiva en el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento cuando se administran en combinación con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. Se espera que una cantidad potenciada sea inferior que la cantidad que se requiere para proporcionar el mismo efecto cuando se administra el agonista de mGlu sin una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

El facultativo, como persona experta en la técnica, puede determinar fácilmente una cantidad potenciada mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad potenciada, la dosis de un agonista de mGlu que se va a administrar en combinación con un compuesto de fórmula I, el facultativo considerará numerosos factores, que incluyen, pero no se limitan a: el agonista de mGlu seleccionado que se va a administrar, incluyendo su potencia y selectividad; el compuesto de fórmula I que se va a administrar simultáneamente; la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general, el trastorno específico implicado, el grado de implicación o la gravedad del trastorno, la respuesta del paciente individual, los modos de administración, las características de biodisponibilidad de las preparaciones administradas; los regímenes de dosis seleccionados; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Una cantidad potenciada de un agonista de mGlu que se va a administrar en combinación con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I se espera que varíe entre aproximadamente 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día y se espera que sea inferior a la cantidad que se requiere para proporcionar el mismo efecto cuando se administra sin una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. una persona experta en la técnica es capaz de determinar las cantidades preferidas de agonista de mGlu administradas simultáneamente.

De los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato que se tratan de acuerdo con la presente invención, se prefieren particularmente los tratamientos de la migraña, ansiedad, esquizofrenia, y epilepsia. Los trastornos de la ansiedad particularmente preferidos son el trastorno generalizado de la ansiedad, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo.

De esta manera, en una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la migraña.

En una de las fuentes disponibles de herramientas diagnósticas, Dorland’s Medical Dictionary (23rd Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA), se define la migraña como un síntoma complejo de dolores de cabeza periódicos, usualmente temporales y unilaterales, a menudo con irritabilidad, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, y fotofobia. Tal como se usa en el presente documento, el término “migraña” incluye estos dolores de cabeza periódicos, temporales y unilaterales, la irritabilidad asociada, náusea, vómitos, estreñimiento o diarrea, fotofobia, y otros síntomas asociados. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen la migraña, y que estos sistemas se desarrollan con el progreso médico científico.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la ansiedad.

Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta diagnóstica que incluye la ansiedad y los trastornos relacionados. Estos incluyen: trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés pos traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno generalizado de ansiedad, trastorno de ansiedad debido a una dolencia médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad sin especificar. Tal como se usa en el presente documento, el término “ansiedad” incluye el tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y el trastorno relacionado tal como se describen en el DSM-IV. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y la ansiedad en particular, y que estos sistemas se desarrollan con el progreso médico científico. De esta manera, el término ansiedad se pretende que incluya trastornos que se describen en otras fuentes diagnósticas.

Se han descrito numerosos modelos animales de laboratorio preclínicos para la migraña y la ansiedad. Un modelo comúnmente usado de la migraña es el modelo de extravasación en la duramadre que se ha descrito por Phebus y col., Life Sci., 61(21), 2117-2126 (1997) que se puede usar para evaluar los presentes compuestos.

Ejemplo C

Modelo Animal de Extravasación de la Proteína Plasmática en la Duramadre (PPE)

Se anestesiaran ratas Harlan Sprague-Dawley macho (250-350 g) con pentobarbital de sodio (65 mg/kg, i.p.) y se colocaron en un marco estereotáxico (David Kopf Instruments) con el conjunto de la barra de incisión a 2,5 mm. Tras una incisión en la línea media sagital del cuero cabelludo, se perforaron dos pares de orificios bilaterales a través del cráneo (3,2 mm posteriormente, 1,8 y 3,8 lateralmente, referenciadas todas la coordenadas a bregma). Parejas de electrodos estimuladores de acero inoxidable, aislados excepto en las puntas (Rhodes Medical Systems, Inc.) se introdujeron a través de los orificios en ambos hemisferios hasta una profundidad de 9,2 mm.

Se expuso la vena femoral y se inyectó por vía intravenosa (i.v.) una dosis del compuesto de ensayo a un volumen de dosificación de 1 ml/kg. Aproximadamente 8 minutos después de la inyección i.v., se inyectó también por vía intravenosa una dosis de 20 mg/kg de albúmina de suero bovino con isocianato marcado con Fluoresceína (FITC-BSA). El FITC-BSA funciona como un marcador de la extravasación de la proteína. Exactamente 10 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, se estimuló el ganglio trigémino izquierdo durante 5 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, 5 ms de duración) con un Estimulador Grass Instrument Modelo S48 con unidad de aislamiento fotoeléctrico (Grass-Telefactor).

Alternativamente, las ratas que ayunaron durante la noche se dosificaron oralmente con el compuesto de ensayo mediante sonda nasogástrica a un volumen de 2 ml/kg. Aproximadamente 50 minutos después, se anestesiaron los animales y se colocaron en el marco estereotáxico tal como se ha descrito anteriormente. Exactamente 58 minutos después de la dosificación p.o., se dosificaron los animales con FITC-BSA (20 mg/kg, i.v.). Exactamente una hora después de la dosificación p.o., se estimularon los animales tal como se ha descrito anteriormente.

Cinco minutos después de la estimulación, se sacrificaron los animales por desangrado con 40 ml de disolución salina. Se retiró la parte superior del cráneo para facilitar la recogida de las membranas de la duramadre. Se retiraron las muestras de membranas de ambos hemisferios, se lavaron con agua, y se extendieron sobre portas de microscopio. Una vez secos, se cubrieron con cubres los tejidos con una disolución de glicerol/agua al 70%.

Se usó un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla y un espectrofotómetro par cuantificar la cantidad de FITC-BSA en cada muestra. Se utilizó una longitud de onda de excitación de aproximadamente 490 nm y se determinó la intensidad de la emisión a 535 nm. Se equipó el microscopio con una etapa motorizada y también con una interfaz con un ordenador personal. Esto facilita el movimiento controlado por el ordenador de la etapa con medidas de la fluorescencia a 25 puntos (etapas de 500 nm) en cada muestra de la duramadre. Se determinaron mediante el ordenador las medidas del promedio y la desviación estándar.

La extravasación inducida mediante la estimulación eléctrica del ganglio trigémino es un efecto ipsilateral (es decir, se produce solo en el lado de la duramadre en el que se estimuló el ganglio trigémino). Esto permite el uso de las otras (no estimuladas) de la duramadre como control. Se calculó la relación de la cantidad de extravasación en la duramadre procedente del lado estimulado, sobre la cantidad de la extravasación en el lado no estimulado. Los animales control dosificados únicamente con disolución salina, dieron como resultado una relación de aproximadamente 2,0. En contraste, un compuesto que evitó efectivamente la extravasación en la duramadre procedente del lado estimulado daría como resultado una relación de aproximadamente 1,0.

Los ejemplos 21, 22, 27 y 84 afectan la extravasación en la duramadre con valores DI100 inferiores de o iguales a 0,1 mg/kg p.o.

Se ha usado extensamente el modelo de respuesta de sobresalto potenciado por miedo como modelo de ansiedad y se puede usar para evaluar los presente compuestos. Davis, Psychopharmacol., 62, 1(1979); Davis, Behav. Neurosci., 100, 814 (1986); Davis, Tr. Pharmacol. Sci., 13, 35 (1992).

Ejemplo D

Paradigma del sobresalto potenciado por miedo

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 325-400 g de Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) y se les proporcionó un periodo de aclimatación de una semana antes del ensayo. Se alojaron las ratas individualmente con alimento y agua a voluntad en un animalario en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad con iluminación entre las 6:00 AM y las 6:00 PM. Se preparó el compuesto de ensayo de fórmula I es una suspensión de etanol al 5%, CMC al 0,5%, Tween 80 al 0,5% y agua al 99%. Se preparó ácido 2S-2-amino-2-(1S, 2S-2-carboxiciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il) propiónico en agua estéril. Se proporcionó a las ratas control el vehículo respectivo.

Se llevó a cabo el paradigma del sobresalto potenciado por miedo durante tres días consecutivos. Los tres días comienzan con un periodo de adaptación de 5 minutos antes del comienzo de los ensayos. En el día uno (valor inicial del sobresalto), tras el periodo de adaptación, el animal recibe 30 ensayos de ruido auditivo de 120 dB. Se usa la amplitud promedio del sobresalto (V_{max}) para asignar animales a grupos con promedios similares antes de que

ES 2 340 600 T3

comience el acondicionamiento. El día dos consiste en el acondicionamiento de los animales. Cada animal recibe un shock de 0,5 mA durante 500 ms precedido por una presentación de luminosidad de 5 segundos que permanece encendida durante la duración del shock. Se administraron 10 presentaciones de luminosidad y shocks. El día tres es la prueba de ensayo en la que se produce la administración del fármaco antes del ensayo. Veinticuatro horas después del acondicionamiento, se llevan a cabo las sesiones de ensayo del sobresalto. Se presentaron al comienzo de la sesión diez ensayos de sobresalto acústico (120 dB), no emparejados con luminosidad. Se siguió esto por 20 ensayos aleatorios de ruido solo, y 20 ensayos aleatorios de ruido precedido por luminosidad. Excluyendo los primeros 10 ensayos, se promediaron las amplitudes de respuesta al sobresalto para cada tipo de ensayo para cada animal. Se presentan los datos como la diferencia entre la luminosidad + el ruido y el ruido únicamente. Se analizaron las diferencias en las amplitudes de respuesta al sobresalto mediante el software estadístico JMP usando un Anova de una vía (análisis de la varianza, test de la t). Se consideró que las diferencias de grupo eran significativas a $p < 0,05$.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la epilepsia, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.

Actualmente, existen diversos tipos y subtipos de ataques asociados con la epilepsia, que incluyen los idiopáticos, sintomáticos, y criptogénicos. Estos ataques epilépticos pueden ser focales (parciales) o generalizados. Pueden ser también simples o complejos. Se describe la epilepsia en la técnica tal como en *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Ed. by Jerome Engel, Jr. y Timothy A. Pedley. (Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997). Actualmente, la Clasificación Internacional de las Enfermedades, Novena Revisión (ICD-9) proporciona una herramienta diagnóstica que incluye la epilepsia y los trastornos relacionados. Estos incluyen, epilepsia convulsiva no generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de ausencia típica, estado epiléptico de convulsiones tonicoclónicas generalizadas, epilepsia parcial con alteración de la consciencia, epilepsia parcial sin alteración de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, otras formas de epilepsia, epilepsia, no especificada, NOS. Tal como se usa en el presente documento, el término "epilepsia" incluye todos estos tipos y subtipos. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen la epilepsia, y que estos sistemas se desarrollan con progreso médico científico.

Se han usado extensamente diversos modelos inducidos por electrochoque como modelo de trastornos de ataque.

Ejemplo E

Ataques inducidos por electrochoque

La aplicación de estimulación eléctrica a ratones mediante electrodos en la córnea puede inducir ataques tónicos en los extensores de las extremidades posteriores. El bloqueo de los ataques tónicos en los extensores inducidos por electrochoque se considera predictivo de los fármacos que bloquean la propagación del ataque y puede ser efectivo en la prevención de diversos ataques en seres humanos, que incluyen los ataques epilépticos. Se administraron el vehículo o una dosis de un fármaco de ensayo a grupos de 5 a 10 ratones cada uno. Treinta minutos después se administró el electrochoque (10 mA, 0,2 s de duración) mediante los electrodos transcorneales. Se registró el número de ratones en cada grupo que presentaban ataques tónicos en los extensores. Se informaron los datos como el porcentaje de ratones que se protegieron de los ataques.

La nomenclatura química usada en los ejemplos y las preparaciones se derivó de una o más convenciones normalizadas. El técnico experto reconocerá el significado técnico cuando se derivan los nombres de dos o más convenciones.

Los términos usados en los ejemplos y las preparaciones tienen sus significados normales a no ser que se designe otra cosa. Por ejemplo, "C" se refiere a grados Celsius; "N" se refiere a normal o normalidad; "M" se refiere a molar o molaridad; "mol" se refiere a mol o moles; "mmol" se refiere a milimol o milimoles; "μmol" se refiere a micromol o micromoles; "kg" se refiere a kilogramo o kilogramos; "g" se refiere a gramo o gramos; "mg" se refiere a microgramo o microgramos; "μg" se refiere a miligramo o miligramos; "ml" se refiere a microlitro o microlitros; "μl" se refiere a mililitro o mililitros; "l" se refiere a litro o litros; "pe" se refiere a punto de ebullición; "pf" se refiere a punto de fusión; "salmuera" se refiere a una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio; "h o hr" se refiere a hora u horas; "min" se refiere a minuto o minutos; "MS" se refiere a espectrometría de masas; "RMN" se refiere a espectroscopía de resonancia magnética nuclear; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; " CH_2Cl_2 " o "DCM" se refiere a diclorometano; "DCE" se refiere a dicloroetano; "MeOH" se refiere a metanol; " NH_4OH " se refiere a una disolución concentrada acuosa de amoníaco; "HCl" se refiere a cloruro de hidrógeno; "MTBE" se refiere a terc-butil metil éter; "DSC" se refiere a calorimetría mediante barrido diferencial; "DMEM" se refiere a medio Eagle modificado por Dulbecco. Se proporcionan en 8 los desplazamientos químicos y se obtuvieron los espectros de RMN en CDCl_3 , a no ser que se indique otra cosa.

ES 2 340 600 T3

Preparación 1

Síntesis de 6-(3-hidroximetil-fenoxi)-nicotinonitrilo

- 5 Se añadió alcohol 3-hidroxibencílico (0,99 g, 7,94 mmol) y carbonato de potasio (1,50 g, 10,83 mmol) a 6-cloro-nicotinonitrilo (1,00 g, 7,22 mmol) en dimetilacetamida (25 ml) y agitar. Se calentó a 100°C durante 4 h. Se mantuvo frío a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con NaOH 1 N (2 x 50 ml) y se secaron con sulfato de magnesio. Se filtró y concentró a presión reducida para dar el producto (1,63 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,2 Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H). Se prepararon los siguientes compuestos esencialmente tal como se describe en la Preparación 1.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
2	6-(4-Hidroximetilfenoxi)-nicotinonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,49 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H),
3	2-(3-Hidroximetilfenoxi)-nicotinonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,33 (dd, J = 2,1 Hz, 4,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,9 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 4,75 (s, 2H),
4	2-(3-Hidroximetilfenoxi)-isonicotinonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H),
5	2-(4-Hidroximetilfenoxi)-isonicotinonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H),
6	2-(4-Hidroximetilfenoxi)-nicotinonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,35 (dd, J = 2,0 Hz, 5,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,0 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 5,0 Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H),
8	Éster metílico del ácido 2-(3-hidroximetilfenoxi)-nicotínico		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H),
9	3-(5-Hidroximetil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,17 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H),

Preparación 10

Síntesis de 3-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo

- 65 Se preparó el compuesto del título esencialmente tal como se describe en la Preparación 1 sustituyendo el 4-fluorobenzaldehído (0,85 ml, 8,06 mmol) por alcohol 3-hidroxibencílico y el 3-hidroxibenzonitrilo (1,06 g, 8,86 mmol)

ES 2 340 600 T3

por 6-clornicotinonitrilo. Resultado (0,90 g, 50%); RMN ¹H (CDCl₃) 10,01 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H). Se prepararon los siguientes compuestos esencialmente tal como se describe en la Preparación 10.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
11	2-(4-Formilfenoxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 10,01 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
12	2-(3-Formilfenoxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 10,03 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
13	3-(5-Formil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 10,05 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz, 1H); 7,61-7,54 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H),

Preparación 14

Síntesis de 3-(4-hidroximetil-fenoxi)-benzonitrilo

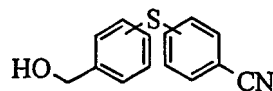
Disolver el 3-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo de la Preparación 10 (0,90 g, 4,04 mmol) en metanol (15 ml) y enfriar a 0°C. Añadir borohidruro de sodio (0,31 g, 8,08 mmol) en tres lotes. Después de 1 h, dejar calentar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Concentrar a presión reducida para dar un residuo. Diluir con acetato de etilo (50 ml) y lavar con ácido clorhídrico 1 N (3 x 100 ml). Separar las capas y secar la capa orgánica en sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar hasta un residuo. La purificación mediante cromatografía instantánea, usando acetato de etilo/hexanos al 10% hasta acetato de etilo/hexanos al 50% como gradiente del eluyente proporciona el producto del título (0,83 g, 91%); RMN ¹H (CDCl₃) 7,48-7,38 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H). se prepararon los siguientes productos esencialmente tal como se describe en la Preparación 14.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
15	2-(4-Hidroximetilfenoxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H),
16	2-(3-Hidroximetilfenoxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H),
17	4-(3-Hidroximetilfenoxi)-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 3H), 4,76 (s, 2H),

ES 2 340 600 T3

Procedimiento General 1

Procedimiento general para la preparación de regioisómeros de (hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo

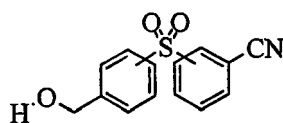


- 10 Añadir la 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona (0,250 mmol) a una disolución de cloruro de cobre (I) (0,500 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (0,300 M). Añadir carbonato de cesio (2,00 mmol), el iodobenzonitrilo apropiado (1,00 mmol), a continuación el hidroximetiltiofenol apropiado (2,00 mmol) y agitar durante 6 horas a 130°C. diluir con acetato de etilo y lavar con agua. Secar y concentrar la capa orgánica. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea, eluir con hexanos, con un gradiente de acetato de etilo/hexanos al 50% para proporcionar el compuesto del título relacionado a continuación.

Prep. N°	Nombre químico	Datos físicos
18	3-(4-Hidroximetil-fenilsulfanil)-benzonitrilo	MS (m/z): 242 (M+1),
19	3-(2-Hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,77 (s, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 1H)
20	4-(3-Hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,72 (s, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (s, 3H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H)
21	4-(2-Hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,76 (s, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H)
22	2-(4-Hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,73 (s, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H),
23	2-(3-Hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,69 (s, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H),
24	4-(4-Hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	MS (m/z): 242 (M+1),
25	3-(4-hidroximetilfenilsulfanil)-benzonitrilo	MS (m/z): 242 (M+1),
26	Éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetilfenilsulfanil)-benzoico	MS (m/z): 289 (M+1),
27	Éster etílico del ácido 3-(4-hidroximetilfenilsulfanil)-benzoico	MS (m/z): 289 (M+1),
28	Éster etílico del ácido 4-(4-hidroximetilfenilsulfanil)-benzoico	MS (m/z): 275 (M+1),

Procedimiento General 2

Procedimiento general para la preparación de regioisómeros de (hidroximetilbencenosulfonil)-benzonitrilos



Añadir peroximonosulfato de potasio (1,00 g, 1,66 mmol) en agua (0,5 M) a temperatura ambiente a una disolución del hidroximetilbencenosulfanil benzonitrilo apropiado (0,829 mmol) en metanol (0,2 M) a 0°C. Agitar durante la

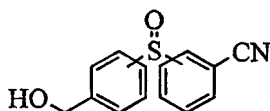
ES 2 340 600 T3

noche y dejar calentar la disolución a temperatura ambiente. Diluir con diclorometano y ácido clorhídrico 2 N. recoger la capa orgánica y extraer la capa acuosa con diclorometano (3x). Secar las capas orgánicas con sulfato de sodio y evaporar hasta sequedad para dar como resultado el compuesto del título relacionado a continuación.

Prep. Nº	Nombre químico	Datos físicos
29	2-(3-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 274 (M+1).
30	3-(3-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 274 (M+1).
31	4-(4-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 274 (M+1).
32	3-(4-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 274 (M+1).
33	4-(3-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 274 (M+1).
34	Éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetil-bencenosulfonil)-benzoico	MS (m/z): 321 (M+1).
35	Éster etílico del ácido 3-(4-hidroximetil-bencenosulfonil)-benzoico	MS (m/z): 321 (M+1).
36	Éster metílico del ácido 4-(4-hidroximetil-bencenosulfonil)-benzoico	MS (m/z): 307 (M+1).

Procedimiento General 3

Procedimiento general para la preparación de regioisómeros de (hidroximetilbencenosulfanil)-benzonitrilo



Añadir peroximonosulfato de potasio (1,00 g, 0,829 mmol) en agua (0,5 M) a 0°C en una disolución del hidroximetilbencenosulfanil benzonitrilo (0,829 mmol) en metanol (0,2 M) a 0°C durante 1 min. Detener rápidamente la reacción tras 10 min con bisulfito de sodio (sat.). Diluir la mezcla con ácido clorhídrico 2 N y extraer con acetato de etilo (3x). Secar las capas orgánicas con sulfato de sodio y concentrar hasta sequedad. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía instantánea, eluir con hexanos a acetato de etilo/hexanos al 50% para proporcionar el compuesto del título relacionado a continuación.

Prep. Nº	Nombre químico	Datos físicos
37	3-(2-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 258 (M+1).
38	2-(3-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 258 (M+1).
39	4-(4-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 258 (M+1).
40	3-(4-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 258 (M+1).
41	3-(3-Hidroximetil-bencenosulfonil)-benzonitrilo	MS (m/z): 258 (M+1).

ES 2 340 600 T3

Preparación 42

Síntesis de 6-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo

- 5 Mezclar el 6-(3-hidroximetil-fenoxi)-nicotinonitrilo (1,63 g, 7,18 mmol) y la 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etana-
nona (1,33 g, 6,84 mmol) en 2:1 de tolueno/diclorometano (24 ml). Enfriar a -20°C y añadir tributilfosfina (2,6 ml,
10,26 mmol) gota a gota. Tras agitar durante 5 minutos, añadir 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina en tres lotes. Dejar
calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Concentrar a presión reducida para dar un
sólido de color amarillo. Diluir con dietil éter (50 ml) y enfriar a 0°C. Filtrar el precipitado de color blanco y con-
centrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. La purificación mediante cromatografía instantánea, usando
acetato de etilo/hexanos al 50% hasta acetato de etilo/hexanos al 30% como gradiente del eluyente, da como resultado
el compuesto del título (0,91 g, 33%): MS (m/z): 401,2 (M-1), RMN ¹H (CDCl₃) 12,78 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (dd,
J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16
(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H),
15 1,62-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Preparación 43

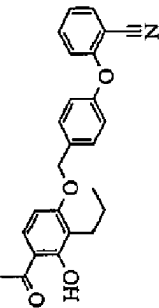
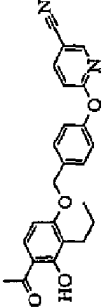
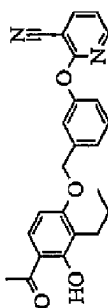
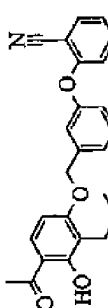
Síntesis de 2-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenoxi]-isonicotinonitrilo

- Mezclar la trifenilfosfina soportada en polímero (capacidad de carga 2,33 mmol/g, 0,85 g, 1,99 mmol), imidazol
(0,14 g, 1,99 mmol) y yodo (0,51 g, 1,99 mmol) en diclorometano (8 ml) en un vial (0,75 oz (21,26 g)). Cerrar
herméticamente y agitar durante 10 minutos. Añadir una disolución de 2-(3-hidroximetil-fenoxi)-isonicotinonitrilo
25 (0,30 g, 1,33 mmol) en diclorometano (3 ml). Concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Disolver el
residuo en acetato de etilo (25 ml), lavar con disolución saturada de tiosulfato de sodio (2 x 25 ml) y secar en sulfato de
sodio. Filtrar y concentrar para dar 2-(3-iodometil-fenoxi)-isonicotinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo
(0,25 g, 53%). Mezclar el sólido de color amarillo (0,25 g, 0,70 mmol), 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-
ona (0,14 g, 0,77 mmol) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmol) en acetona (7 ml). Calentar a 50°C durante 2,5
30 horas. Dejar enfriar la reacción a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida para dar un sólido. Diluir con
acetato de etilo (25 ml) y filtrar. Concentrar el filtrado a presión reducida para dar un aceite. Triturar con metanol
(50 ml) y filtrar para dar un sólido. La purificación mediante cromatografía instantánea usando un 5% de acetato
de etilo/hexanos hasta un 20% de acetato de etilo/hexanos como gradiente del eluyente para dar como resultado el
compuesto del título (0,16 g, 60%): MS (m/z): 387,2 (M-1), RMN ¹H (CDCl₃) 12,91 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H),
35 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d,
J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,00 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz,
3H).

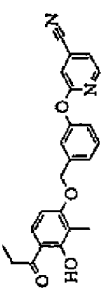
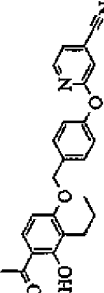
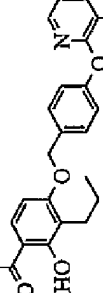
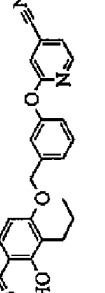
Preparación 44

Síntesis de 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenoxi]-benzonitrilo

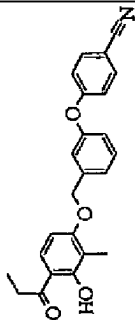
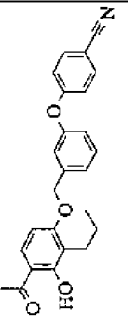
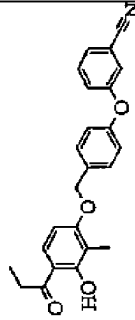
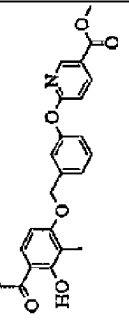
- Se preparó 3-(4-iodometil-fenoxi)-benzonitrilo mediante un procedimiento análogo al descrito en la Preparación
43. Añadir la mitad de una disolución de 3-(4-iodometil-fenoxi)-benzonitrilo (470 mg, 1,4 mmol) en dimetilformamida
anhidra (10 ml) a la 1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-phenyl)-etanona (300 mg, 1,4 mmol) y Li₂CO₃ (228 mg, 3,1
mmol) en dimetilformamida anhidra (18 ml). Calentar la mezcla de reacción a 60°C y agitar durante 1 h. Añadir la
otra mitad de la disolución del 3-(4-iodometilfenoxi)-benzonitrilo a la mezcla de reacción. Se agitó a 60°C durante 1 h
más, enfriar a temperatura ambiente, y detener rápidamente con agua (75 ml). Extraer la mezcla acuosa con acetato de
etilo (3 x 75 ml). Combinar las capas orgánicas, lavar con salmuera, secar en sulfato de sodio, y concentrar. Purificar
50 el residuo mediante cromatografía instantánea en columna usando 50% de acetato de etilo/hexano como eluyente para
dar como resultado el compuesto del título (302 mg, 50%). LC-MS (m/e): 426 (M-1). Se prepararon los siguientes
compuestos esencialmente tal como se describe para la Preparación 42, 43 o 44. En la tabla dada a continuación se
designa el procedimiento correspondiente.

Prep, N°	Procedimiento de preparación 42	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
45	Procedimiento de preparación 42	2-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-benzonitrilo		MS (m/z): 400,2 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,66-1,56 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H),
46	Procedimiento de preparación 42	6-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 401,2 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H),
47	Procedimiento de preparación 42	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 401,2 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,78 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 1,8 Hz, 5,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,8 Hz, 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H),
48	Procedimiento de preparación 42	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-benzonitrilo		MS (m/z): 400,2 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,78 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 1,5 Hz, 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H),

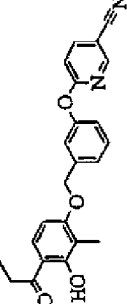
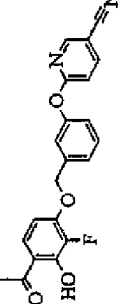
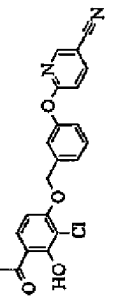
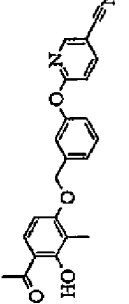
(continuación)

Prep, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
49	Procedimiento de preparación 43	2-[3-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenoxil]-isonicotinonitrilo		MS (m/z): 387,2 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,91 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,00 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
50	Procedimiento de preparación 42	2-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-isonicotinonitrilo		MS (m/z): 401,1 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
51	Procedimiento de preparación 42	2-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 401,2 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,79 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,1 Hz, 5,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,1 Hz, 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 5,2 Hz, 7,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
52	Procedimiento de preparación 43	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxil]-isonicotinonitrilo		MS (m/z): 401,1 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,78 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

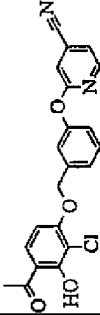
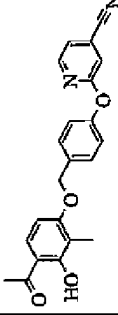
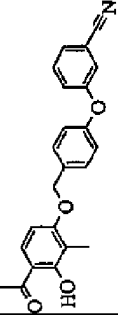
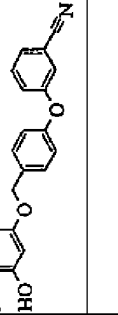
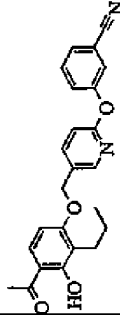
(continuación)

Prep, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
53	Procedimiento de preparación 43	4-[3-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenoxi]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,91 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H),
54	Procedimiento de preparación 43	4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxi]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,78 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H),
56	Procedimiento de preparación 43	3-[4-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenoxi]-benzonitrilo		MS (m/z): 386,1 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,01 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H),
57	Procedimiento de preparación 43	Éster metílico del ácido 6-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenoxi]-nicotínico		MS (m/z): 420,1 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 2,1 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H),

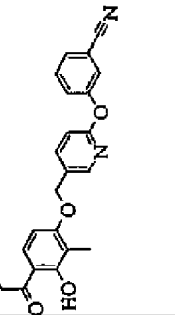
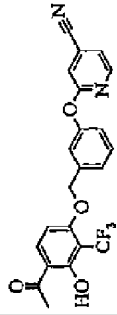
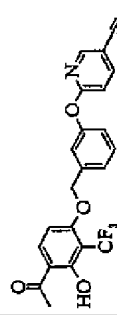
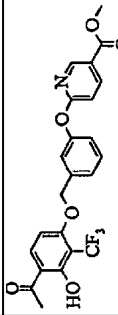
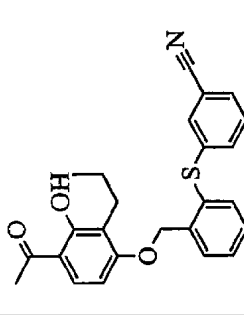
(continuación)

Prep, N°	Procedimiento de preparación 43	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
58	Procedimiento de preparación 43	6-[3-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 387,1 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,92 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 2,0 Hz, 7,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,01 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H),
59	Procedimiento de preparación 43	6-[3-(4-Acetil-2-fluoro-3-hidroxifenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 377,0 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,50 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 7,1 Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,62 (s, 3H),
60	Procedimiento de preparación 43	6-[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxifenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 393,0 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 13,19 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 2,1 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,63 (s, 3H),
61	Procedimiento de preparación 43	6-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo		MS (m/z): 373,0 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,82 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,19 (s, 3H),

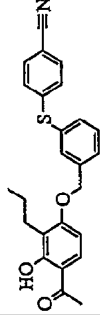
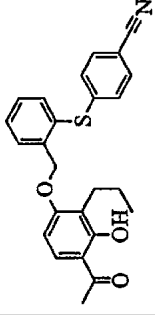
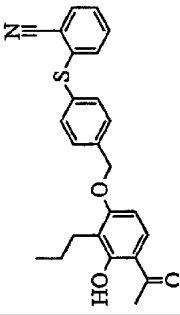
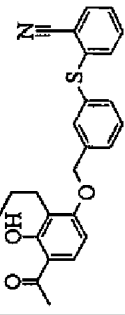
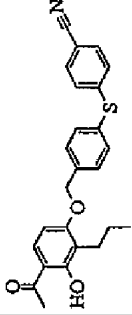
(continuación)

Prep, N°	Procedimiento de preparación 43	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
62	Procedimiento de preparación 43	2-[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxifenoximetil)-fenoxy]-isonicotinonitrilo		MS (m/z): 393,0 (M-1), RMN ¹ H (CDCl ₃) 13,19 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,63 (s, 3H),
63	Procedimiento de preparación 43	2-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoximetil)-fenoxy]-isonicotinonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,82 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,26-7,19 (m, 4H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,21 (s, 3H),
64	Procedimiento de preparación 43	3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoximetil)-fenoxy]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,82 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,21 (s, 3H),
65	Procedimiento de preparación 43	3-[4-(4-Acetil-3-hidroxifenoximetil)-fenoxy]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,58-6,53 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,60 (s, 3H),
66	Procedimiento de preparación 43	3-[5-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) 12,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,2 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H),

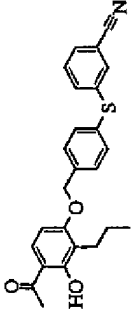
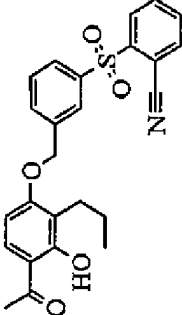
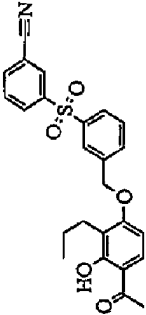
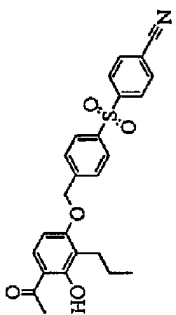
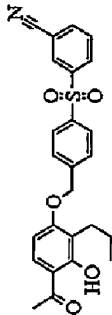
(continuación)

Prep, N ^o	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
67	Procedimiento de preparación 43	3-[5-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-piridin-2-iloxil]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃): 12,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H),
68	Procedimiento de preparación 44	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-fenoxil]-isonicotinonitrilo		LC-MS (m/e): 427 (M-1); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 13,65 (1 H, s), 8,36 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,10 - 7,40 (5 H, m), 6,59 (d, 1H), 5,30 (2 H, s), 2,62 (3 H, s),
69	Procedimiento de preparación 44	6-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-fenoxil]-nicotinonitrilo		LC-MS (m/e): 427 (M-1); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 13,70 (1H, s), 8,54 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,55 (1H, d), 5,35 (2H, s), 2,69 (3 H, s),
70	Procedimiento de preparación 44	Éster metílico del ácido 6-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-fenoxil]-nicotínico		LC-MS (m/e): 460 (M-1)
71	Procedimiento de preparación 42	3-[2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),

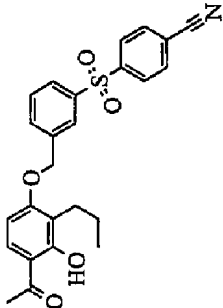
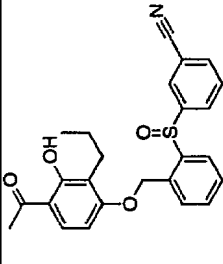
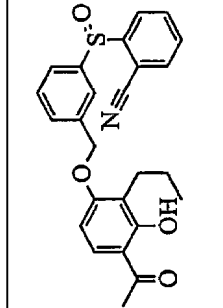
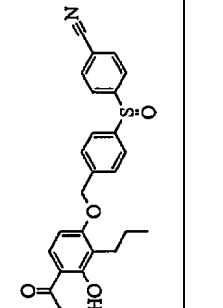
(continuación)

Prep, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
72	Procedimiento de preparación 42	4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),
73	Procedimiento de preparación 42	4-[2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),
74	Procedimiento de preparación 42	2-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),
75	Procedimiento de preparación 42	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),
76	Procedimiento de preparación 42	4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),

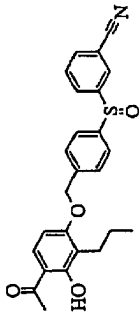
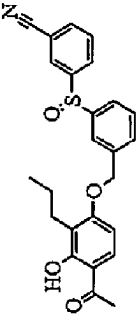
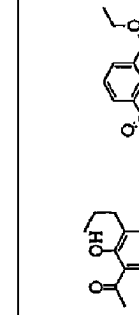
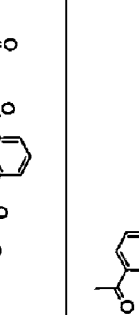
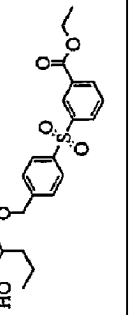
(continuación)

Prep, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
77	Procedimiento de preparación 42	3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilsulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 416 (M-1),
78	Procedimiento de preparación 42	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 448 (M-1),
79	Procedimiento de preparación 42	3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 448 (M-1),
80	Procedimiento de preparación 42	4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 448 (M-1),
81	Procedimiento de preparación 42	3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 448 (M-1),

(continuación)

Prep, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
82	Procedimiento de preparación 42	4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 448 (M-1),
83	Procedimiento de preparación 42	3-[2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 432 (M-1),
84	Procedimiento de preparación 42	2-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 432 (M-1),
85	Procedimiento de preparación 42	4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 432 (M-1),

(continuación)

Prep, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
86	Procedimiento de preparación 42	3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 432 (M-1),
87	Procedimiento de preparación 42	3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo		MS (m/z): 432 (M-1),
88	Procedimiento de preparación 42	Éster etílico del ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzoico		MS (m/z): 495 (M-1),
89	Procedimiento de preparación 42	Éster etílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzoico		MS (m/z): 495 (M-1),
90	Procedimiento de preparación 42	Éster metílico del ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-bencenosulfonil]-benzoico		MS (m/z): 481 (M-1),

ES 2 340 600 T3

Preparación 91

Síntesis de ácido 3-(4-ciano-piridin-2-ilsulfanil)-benzoico

- 5 Añadir hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 635 mg, 15,88 mmol) a una disolución de ácido 3-mercapto-benzoico (1,11 g, 7,22 mmol) en dimetilformamida (50 ml) enfriada a 0°C y agitar. Después de 10 minutos, añadir 2-cloro-isonicotinonitrilo (1,00 g, 7,22 mmol). Calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 18 horas, añadir disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (200 ml). Filtrar el precipitado resultante, lavar con agua y hexanos para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (920 mg, 50%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,62-7,66 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 13,26 (bs, 1H).
- 10

Preparación 92

- 15 *Síntesis de ácido 3-(5-ciano-piridin-2-ilsulfanil)-benzoico*

- Añadir hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 635 mg, 15,88 mmol) a una disolución d ácido 3-mercapto-benzoico (1,11 g, 7,22 mmol) en dimetilformamida (50 ml) enfriada a 0°C y agitar. Después de 10 minutos, añadir 6-cloro-nicotinonitrilo (1,00 g, 7,22 mmol). Calentar gradualmente a temperatura ambiente. Tras 18 horas, añadir disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (200 ml). Filtrar el precipitado resultante, lavar con agua y hexanos para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (1,25 g, 68%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,22 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,88 (dt, 1H), 8,07-8,12 (m, 3H), 8,82 (dd, 1H), 13,30 (bs, 1H).
- 20

- 25 Preparación 93

Síntesis de 2-(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-nicotinonitrilo

- Disolver el ácido 3-(3-ciano-piridin-2-ilsulfanil)-benzoico (1,50 g, 5,85 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) y agitar. Calentar a reflujo. Después de 2 horas, concentrar a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en dioxano (100 ml) y añadir borohidruro de sodio (2,21 g, 58,5 mmol). Calentar a 50°C. Tras 2 horas, enfriar a temperatura ambiente y añadir agua. Extraer con acetato de etilo, combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,20 g, 85%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,54 (d, 2H), 5,30 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H).
- 30
- 35

Preparación 94

- 40 *Síntesis del 2-(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-isonicotinonitrilo*

- Disolver el ácido 3-(4-ciano-piridin-2-ilsulfanil)-benzoico (920 mg, 3,59 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) y agitar. Calentar a reflujo. Después de 2 horas, concentrar a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en dioxano (100 ml) y añadir borohidruro de sodio (1,36 g, 35,9 mmol). Calentar a 50°C. después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente y añadir agua. Extraer con acetato de etilo, combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (378 mg, 44%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,56 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H).
- 45

50

Preparación 95

Síntesis de 6-(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-nicotinonitrilo

- Disolver el ácido 3-(5-ciano-piridin-2-ilsulfanil)-benzoico (1,25 g, 4,88 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) y agitar. Calentar a reflujo. Después de 2 horas, concentrar a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en dioxano (100 ml) y añadir borohidruro de sodio (1,85 g, 48,8 mmol). Calentar a 50°C. después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente y añadir agua. Extraer con acetato de etilo, combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (670 mg, 57%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,56 (d, 2H), 5,33 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H).
- 55
- 60

Preparación 96

- 65 *Síntesis del 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-nicotinonitrilo*

Se preparó el compuesto del título esencialmente tal como se describe en la Preparación 42 empleando 2-(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-nicotinonitrilo (920 mg, 3,79 mmol). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido

ES 2 340 600 T3

de color blanco (1,50 g, 94%): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,81 (t, 3H), 1,45 (sextuplete, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 12,84 (s, 1H).

Preparación 97

Síntesis del 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-isonicotinonitrilo

Se preparó el compuesto del título esencialmente tal como se describe en la Preparación 42 empleando el 2-(3-hidroximetilfenilsulfanil)-isonicotinonitrilo (378 mg, 1,56 mmol). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 58%): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,80 (t, 3H), 1,44 (sextuplete, 2H), 2,57 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,84 (s, 1H).

Preparación 98

Síntesis del 6-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-nicotinonitrilo

Se preparó el compuesto del título esencialmente tal como se describe en la Preparación 42 empleando 6-(3-hidroximetilfenilsulfanil)-nicotinonitrilo (650 mg, 2,68 mmol). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (430 mg, 38%): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,81 (t, 3H), 1,44 (sextuplete, 2H), 2,57 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 12,84 (bs, 1H).

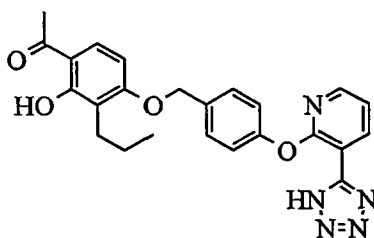
Preparación 99

Síntesis del 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-benzonitrilo

Añadir cloruro de metanosulfonilo (0,119, 1,04 mmol) a una disolución del 3-(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-benzonitrilo (0,250 g, 1,04 mmol) y trietilamina (0,210 g, 2,07 mmol) en diclorometano (0,2 M). Agitar durante 1 h. Evaporar el disolvente. Disolver el residuo en *N,N*-dimetilformamida y añadir 1-(2,4-dihidroxi-3-propilfenil)-etanona (0,201 g, 1,04 mmol). Añadir carbonato de cesio (0,673 g, 2,07 mmol) y agitar durante 1 h a 60°C. Diluir la mezcla de reacción con dietil éter y lavar con agua (3x). Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos, gradiente de 50% de acetato de etilo/hexanos para eluir el compuesto del título (0,331 mg, 0,790 mmol, 76%): MS (*m/z*): 416 (M-1).

Ejemplo 1

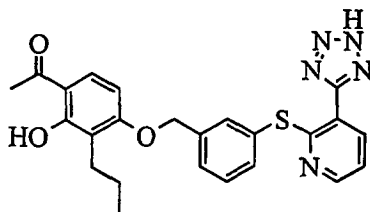
Síntesis de la 1-(4-acetil-2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-fenil}-etanona



Mezclar el 2-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo (0,16 g, 0,40 mmol), clorhidrato de trietilamina (1,11 g, 8,05 mmol), azida de sodio (0,52 g, 8,05 mmol) y tolueno (6 ml) en un recipiente a presión. Cerrar herméticamente y calentar a 130°C durante 6 h. concentrar a presión reducida para dar un residuo. Diluir con acetato de etilo (25 ml) y lavar con ácido clorhídrico 1 N (3 x 50 ml). Secar en sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar para dar un residuo. La purificación mediante cromatografía instantánea, usando 40:1 de de ácido clorhídrico/metanol + ácido acético al 1% a 20:1 de cloroformo/metanol + ácido acético al 1% como gradiente del eluyente proporciona el compuesto del título (0,07 g, 40%): MS (*m/z*): 444,1 (M-1). RMN ^1H (DMSO- d_6) 12,88 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 5,0 Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 2

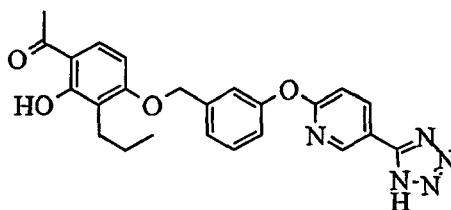
Síntesis de la 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilsulfanil]-benziloxi}-fenil)-etanona



Usar el procedimiento esencialmente tal como se describe para el Ejemplo 1 usando 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-nicotinonitrilo (350 mg, 0,836 mmol), azida de sodio (544 mg, 8,36 mmol), y clorhidrato de trietilamina (1,15 g, 8,36 mmol) para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (185 mg, 48%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,796 (t, 3H), 1,45 (sextuplete, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (esi negativo) m/z 460 (m-1).

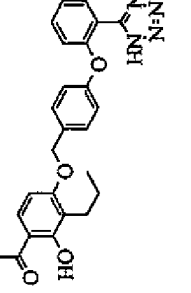
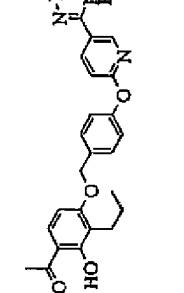
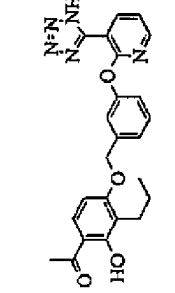
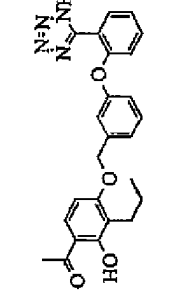
Ejemplo 3

Síntesis de la 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benziloxi}-fenil)-etanona

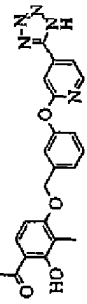
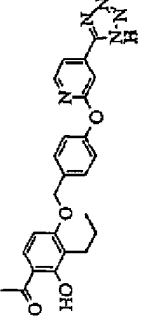
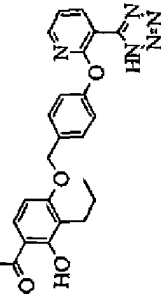
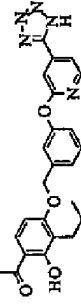


Mezclar el 6-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo de la Preparación 42 (0,33 g, 0,83 mmol), alcohol isopropílico (5 ml), bromuro de cinc (1,12 g, 4,98 mmol), azida de sodio (0,32 g, 4,98 mmol) y agua (5 ml) en un matraz presurizado. Cerrar herméticamente el matraz y calentar a 130°C en un baño de aceite durante 6 h. dejar enfriar a temperatura ambiente y verter en ácido clorhídrico 1 N (50 ml). Filtrar el sólido de color blanco y purificar mediante cromatografía instantánea, usando 40:1 de cloroformo/metanol + ácido acético al 1% a 20:1 de cloroformo/metanol + ácido acético al 1% como gradiente del eluyente para dar el compuesto del título (0,25 g, 68%): MS (m/z): 444,2 (M-1), RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 12,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 5H), 1,51-1,41 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

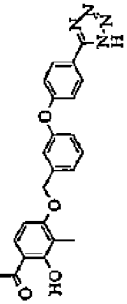
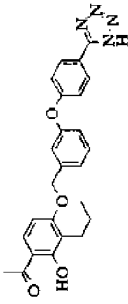
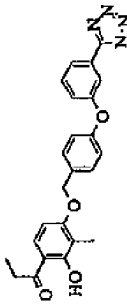
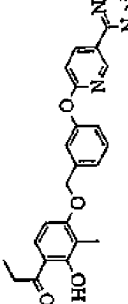
(Tabla pasa a página siguiente)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 3	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
4	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxipropil-4-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 443,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,87 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
5	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxipropil-4-{4-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 444,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
6	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxipropil-4-{3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 444,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,86 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41-7,22 (m, 4H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,61-2,55 (m, 5H), 1,51-1,41 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
7	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxipropil-4-{3-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 443,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,87 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

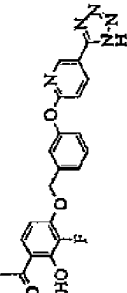
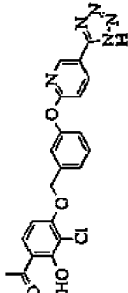
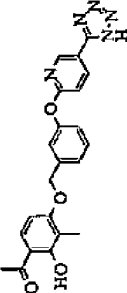
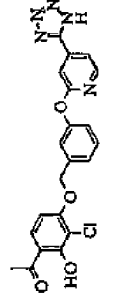
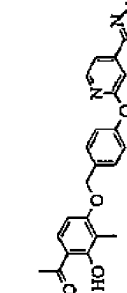
(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
8	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-píridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-propan-1-ona		MS (m/z): 430,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,92 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,06 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
9	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-píridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 444,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,58-1,47 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
10	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-píridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 444,1 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,88 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 5,0 Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
11	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-píridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 444,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,86 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

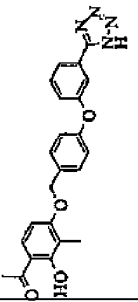
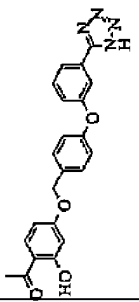
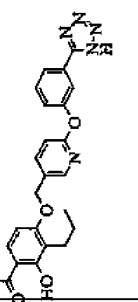
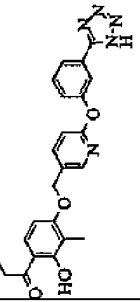
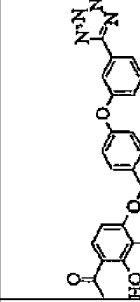
(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 1	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
12	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi}-fenil)-propan-1-ona		MS (m/z): 429,1 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,91 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
13	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 443,2 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,85 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,7 Hz, 3H).
15	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi}-fenil)-propan-1-ona		MS (m/z): 429,1 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,93 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 2,2 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
16	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{3-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-propan-1-ona		MS (m/z): 430,1 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

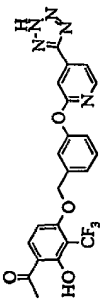
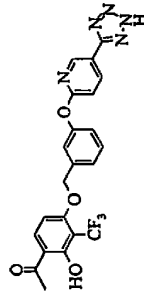
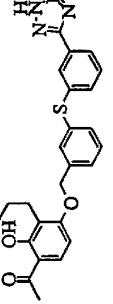
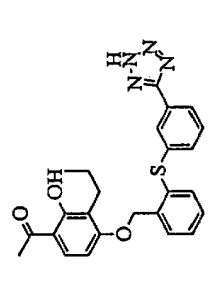
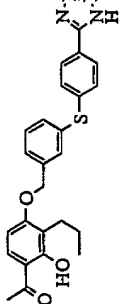
(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 1	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
17	Procedimiento del ejemplo 1	1-(3-Fluoro-2-hidroxí-4-{3-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 419,9 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).
18	Procedimiento del ejemplo 1	1-(3-Cloro-2-hidroxí-4-{3-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 435,9 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 13,16 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).
19	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{3-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 416,0 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,16 (m, 3H), 6,76 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
20	Procedimiento del ejemplo 1	1-(3-Cloro-2-hidroxí-4-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 435,9 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 13,16 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).
21	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona		MS (m/z): 416,0 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 12,88 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

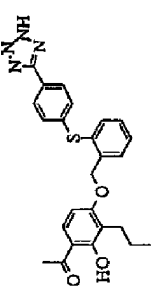
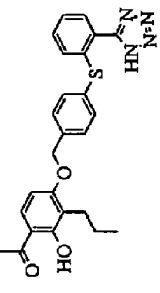
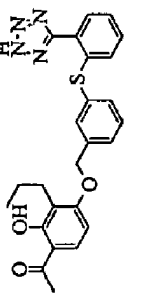
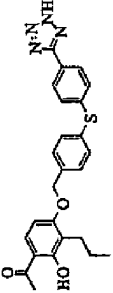
(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 1	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
22	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxy]-benciloxy}-fenil)-etanona		MS (m/z): 416,0 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,88 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
23	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxy]-benciloxy}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
24	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxy]-piridin-3-ilmethoxy}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,64 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,63 (dd, J = 2,0 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).
25 -	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-metil-4-{6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxy]-piridin-3-ilmethoxy}-fenil)-propan-1-ona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 2,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 0,86 (t, J = 8,5 Hz, 3H).
26	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxy]-benciloxy}-3-trifluorometil-Fenil)-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 2,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

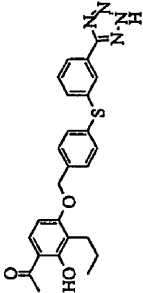
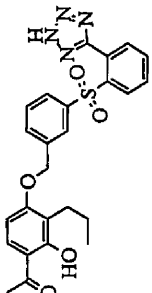
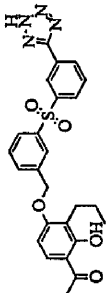
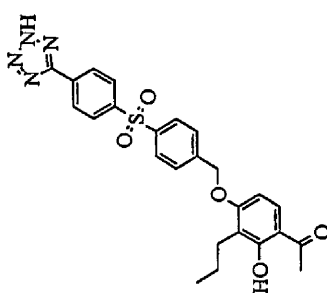
(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
27	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-4-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-bencilo}-3-trifluorometilfenil)-etanona,		LC-MS (m/e): 469 (M-1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 13,81 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,53 (2H, d), 7,28 (1H, m), 7,18 (2H, d), 6,98 (1H, d), 5,40 (2H, s), 2,67 (3H, s),
28	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-4-{3-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-bencilo}-3-trifluorometilfenil)-etanona,		LC-MS (m/e): 470 (M-1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 13,80 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,62 (1H, s), 7,51 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,21 (1H, d), 6,94 (1H, d), 5,44 (2H, s), 2,65 (3H, s).
29	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}-fenil)-etanona, LC-MS (m/e): 470 (M-1);		RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 13,53 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,47 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,15 - 7,44 (4H, m), 6,95 (1H, d), 5,45 (2H, s), 2,65 (3H, s).
30	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆): δ 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,48 (sextuplete, J = 10,2 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43-7,60 (m, 6H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), MS (m/z): 459, (M-1).
31	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆): δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,53 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), MS (m/z): 459, (M-1).

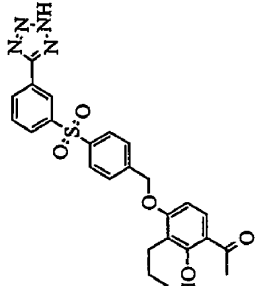
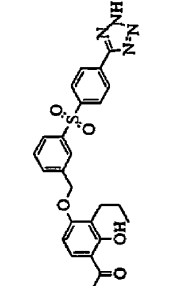
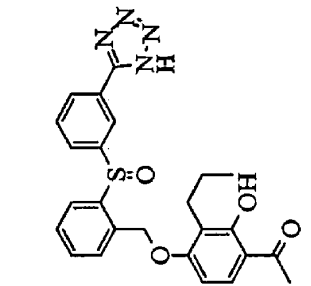
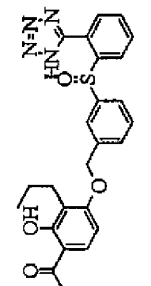
(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 3	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
32	Procedimiento del ejemplo 3	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}--fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆) δ 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0, 2H), 12,86 (s, 1H), MS (APCI-NEG) m/z (intensidad relativa) 459,(100).
33	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}--fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,58-1,49 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 15H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 11H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,86 (s, 1H), MS (m/z): 459 (M-1).
34	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}--fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,46-1,50 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 4H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 12,85 (s, 1H), MS (m/z): 459 (M-1).
35	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-bencilo}--fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,79 (s, 3H), 1,43 (q, J = 10,3 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 12,83 (s, 1H), MS (m/z): 459 (M-1).

(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 1	Procedimiento del ejemplo 1	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
36			1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[2H-tetrazol-5-il]-fenilsulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,84 (s, 1H), MS (m/z): 459 (M-1).
37 -			1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		1HNMNR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,54 (q, J = 10 Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,64 (q, J = 10 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 6H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,88 (s, 1H), MS (m/z): 459 (M-1).
38			1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		1HNMNR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 12,84 (s, 1H), MS(m/z): 491,(M-1).
39			1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), MS (m/z): 491 (M-1).

(continuación)

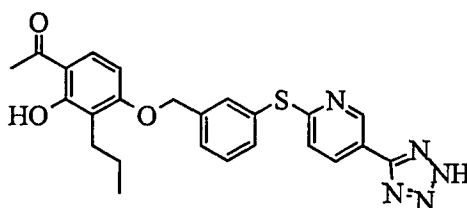
Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 1	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
40	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidrox-3-propil-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 12,84 (s, 2H), MS (m/z): 491 (M-1).
41	Procedimiento del ejemplo 1	1-(2-Hidrox-3-propil-4-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,48 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), MS (m/z): 491 (M-1).
42	Procedimiento del ejemplo 2	1-(2-Hidrox-3-propil-4-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,59 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,85 (s, 1H), MS (m/z): 491 (M-1).
43	Procedimiento del ejemplo 2	1-(2-Hidrox-3-propil-4-{3-[2-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		1HNMR (400 MHz, acetona-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45-1,53 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 5,43 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,86 (s, 3H), MS(m/z): 475 (M-1).

(continuación)

Ej. N°	Procedimiento del ejemplo 2	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
44	Procedimiento del ejemplo 2	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 12,88 (s, 1H), MS (m/z): 475 (M-1).
45	Procedimiento del ejemplo 2	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,88 (s, 1H), MS (m/z): 475 (M-1).
46	Procedimiento del ejemplo 2	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,88 (s, 1H), MS (m/z): 475 (M-1).
47	Procedimiento del ejemplo 2	1-(2-Hidroxí-3-propil-4-{3-[2-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonil]-benciloxi}-fenil)-etanona		^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47-1,57 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), MS (m/z): 475 (M-1).

Ejemplo 48

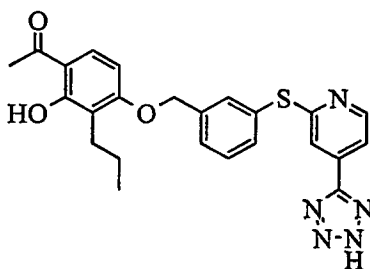
Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-(3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilsulfanil]-benciloxi)-fenil)-etanona



Empleando el procedimiento esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 1 usando el 6-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-nicotinonitrilo (430 mg, 1,03 mmol), azida de sodio (668 mg, 10,3 mmol), y clorhidrato de trietilamina (1,41 g, 10,3 mmol), purificando mediante cromatografía en fase inversa eluyendo con metanol: ácido acético : agua, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (77 mg, 16%): RMN ^1H (CD_3CN) δ 0,83 (t, 3H), 1,48 (sextuplete, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 12,82 (bs, 1H); MS (esi negativo) m/z 460 (m-1).

Ejemplo 49

Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilsulfanil]-benciloxi}-fenil)-etanona



Empleando el procedimiento esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 1 usando 2[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilsulfanil]-isonicotinonitrilo (380 mg, 0,908 mmol), azida de sodio (590 mg, 908 mmol) y clorhidrato de trietilamina (1,25 g, 9,08 mmol), se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (261 mg, 62%): RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,760 (t, 3H), 1,39 (sextuplete, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,82 (s, 1H); MS (esi negativo) m/z 460 (m-1).

Preparación 100

Síntesis de 2-yodo-benceno-1,3-diol

Añadir bicarbonato de sodio (27,9 g, 333 mmol) a una disolución de benceno-1,3-diol (33,0 g, 300 mmol), y yodo (81,5 g, 321 mmol) en agua (225 ml) enfriado a 0°C y agitar. Calentar la disolución a temperatura ambiente gradualmente durante 1 hora. Extraer con dietil éter, combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un sólido de color blanco. Triturar el sólido en cloroformo (100 ml) enfriado a -10°C. después de 30 minutos, filtrar el precipitado, lavar con cloroformo frío para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (49,0 g, 69%): RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,33 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 10,03 (s, 2H).

Preparación 101

Síntesis de 1,3-bis-benciloxi-2-yodo-benceno

Añadir bromuro de bencilo (7,97 g, 46,6 mmol) a una disolución de 2-yodo-benceno-1,3-diol (5,00 g, 21,2 mmol) y carbonato de cesio (15,2 g, 46,6 mmol) en dimetilformamida (200 ml) y agitar. Después de 18 horas, concentrar a presión reducida. Añadir agua (500 ml) y agitar. Después de 1 hora, filtrar el precipitado, lavar con agua y hexanos para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco crema (6,30 g, 71%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,18 (s, 4H), 6,55 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,29-7,53 (m, 10H).

ES 2 340 600 T3

Preparación 102

Síntesis de 1,3-bis-benciloxi-2-trifluorometil-benceno

- 5 Añadir metil éster del ácido difluoro-fluorosulfonil-acético (15,0 g, 78,1 mmol) a una disolución de 1,3-bis-benciloxi-2-yodo-benceno (6,50 g, 15,6 mmol), hexametilfosforamida (13,99 g, 78,1 mmol), y yoduro de cobre (3,57 g, 18,7 mmol) en dimetilformamida (50 ml) y agitar. Calentar la reacción a 80°C. después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente, Añadir disolución saturada acuosa de cloruro de amoníaco (250 ml) y extraer con éter. Combinar las capas orgánicas, y lavar con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, salmuera, secar con sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea con acetato de etilo:hexanos al 20% para dar como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (4,60 g, 82%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,14 (s, 4H), 6,67 (d, 2H), 7,29-7,46 (m, 11H).

15 Preparación 103

Síntesis de 1,3-bis-benciloxi-4-bromo-2-trifluorometil-benceno

- 20 Añadir N-bromosuccinimida (4,67 g, 26,23 mmol) a una disolución de 1,3-bis-benciloxi-2-trifluorometil-benceno (9,40 g, 26,2 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y agitar. Después de 18 horas, añadir agua y extraer con dietil éter. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título como un aceite de color naranja (11,20 g, 98%): RMN ¹H (CD₃CN) δ 4,97 (2, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,33-7,55 (m, 10H), 7,79 (d, 1H).

25 Preparación 104

Síntesis de 1-(2,4-bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona

- 30 Añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,93 g, 2,54 mmol) a una disolución de 1,3-bis-benciloxi-4-bromo-2-trifluorometil-benceno (11,10 g, 25,4 mmol) y tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (10,08 g, 27,92 mmol) en dioxano (250 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a 100°C. después de 6 horas, enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Añadir disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (50 ml), y tetrahydrofurano (200 ml) y agitar. Después de 30 minutos añadir agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar como resultado un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0-20% de acetato de etilo:hexanos para dar como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (6,10 g, 60%): RMN ¹H (CD₃CN) δ 2,48 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,33-7,48 (m, 10H), 7,83 (d, 1H).

40 Preparación 105

Síntesis de 1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona

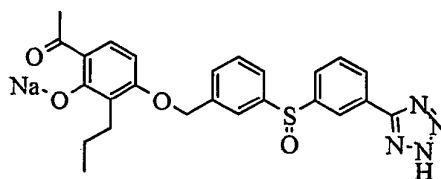
- 45 Añadir hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (11,0 g, 15 mmol) a una disolución de 1-(2,4-bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona (6,00 g, 15 mmol) en etanol (75 ml) y ciclohexeno (75 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a reflujo. Después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente, filtrar y concentrar a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color gris (3,00 g, 91%): RMN ¹H (CD₃CN) δ 2,55 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 13,91 (bs, 1H).

50

Ejemplo 50

Síntesis de sal de sodio de la 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfinil]-benciloxi}-fenil)-etanona

55



60

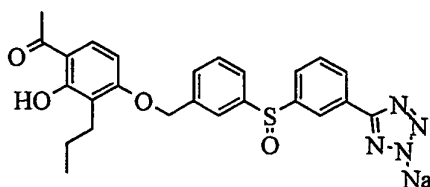
- 65 Añadir hidruro de sodio (12,1 mg, 0,504 mmol, 95%, seco, 1,00 mmol, Aldrich Chemical Co.) a una disolución de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfinil]-benciloxi}-fenil)-etanona (0,240 g, 0,504 mmol) en tetrahydrofurano (0,2M). Evaporar el disolvente y triturar con dietil éter. Filtrar para recoger el compuesto del título como el precipitado resultante (180 mg, 0,361 mmol, 72%): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz,

ES 2 340 600 T3

3H), 1,33-1,39 (m, 2H), 2,45-2,47 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,77 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 4H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H). MS (m/z): 475 (M-1).

Ejemplo 51

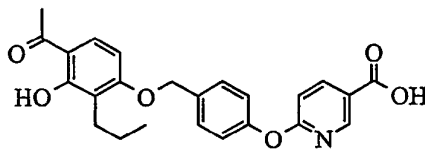
Síntesis de sal de sodio (tetrazol) 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[3-(2Na-tetrazol-5-il)-bencenosulfinil]-benciloxi}-fenil)-etanona



Añadir metóxido de sodio (1,00 mmol, disolución 0,5 M en metanol) a una disolución de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenosulfinil]-benciloxi}-fenil)-etanona (0,150 g, 0,315 mmol), y agitar durante 30 min. Evaporar el disolvente. Añadir 1:10 de tetrahidrofurano/éter y sonicar el residuo. Filtrar y recoger el producto sólido. Se obtuvo el compuesto del título (0,150 g, 0,310 mmol, 96%): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,46 (q, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 12,85 (s, 1H). MS (m/z): 475 (M-1).

Ejemplo 52

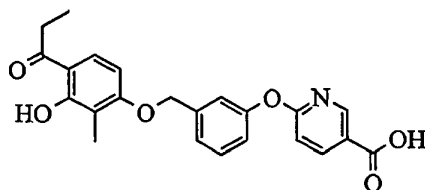
Síntesis del ácido 6-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotínico



Mezclar 6-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotinonitrilo (0,14 g, 0,34 mmol), hidróxido de potasio en polvo (0,69 g, 12,20 mmol), alcohol isopropílico (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Calentar a 130°C durante 8 h. dejar enfriar a temperatura ambiente. Verter en agua (20 ml) y acidificar a pH 1 con ácido clorhídrico (37% en agua, 1 ml). Extraer con acetato de etilo (3 x 30 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar con sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida para obtener un residuo. La purificación usando alcohol isopropílico/cloroformo al 5% a alcohol isopropílico/cloroformo al 10% como gradiente del eluyente, proporciona el compuesto del título (0,02 g, 17%). MS (m/z): 420,1 (M-1), RMN ^1H (acetona- d_6) 12,94 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,66-1,56 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 53

Síntesis del ácido 6-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotínico



Disolver el metil éster del ácido 6-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenoxi]-nicotínico (0,10 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Añadir hidróxido de litio (0,07 g, 0,29 mmol) y agua (0,5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Añadir ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 10 ml). Combinar los

ES 2 340 600 T3

extractos orgánicos, secar con sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida para obtener un residuo. La purificación usando alcohol isopropílico/cloroformo al 5% a alcohol isopropílico/cloroformo al 10% como gradiente del eluyente proporciona el compuesto del título (0,06 g, 58%): MS (m/z): 406,1 (M-1), RMN ¹H (acetona-d₆) 13,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 1,7 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

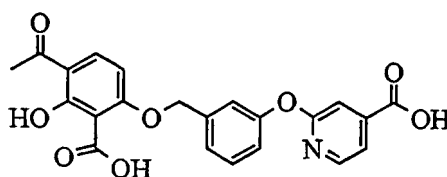
Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente tal como se describe para el Ejemplo 52 o el 53.

Ej, N ^o	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
54	Procedimiento del ejemplo 52	Ácido 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenoxi]-isonicotínico		MS (m/z): 420,1 (M-1), RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,82 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H),
55	Procedimiento del ejemplo 53	6-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-fenoxi]-nicotínico ácido		LC-MS (m/e): 446 (M-1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ13,80(1H, s), 8,68 (1H,d), 8,32 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 7,51(1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, m), 7,18 (2 H, m), 6,84 (1H, d), 5,43 (2 H, s), 2,66 (3 H, s),
56	Procedimiento del ejemplo 53	Ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)benzenosulfonil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, acetona d ₆) δ 0,93 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,68 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,23 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,9 (s, 1H), MS (m/z): 467 (M-1),

Ej, N°	Procedimiento	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
57	Procedimiento del ejemplo 53	Ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)bencenosulfonil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, acetona d ₆) δ 0,91 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,65 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 8,10 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 8,28 (t, J= 9,2 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), MS (m/z): 467 (M-1),
58	Procedimiento del ejemplo 53	Ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)bencenosulfonil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, acetona d ₆) δ 0,92 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,69 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,67 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,09 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,23 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 12,89 (s, 1H), MS (m/z): 467 (M-1).

Ejemplo 59

Síntesis del ácido 2-[3-(4-acetil-2-carboxi-3-hidroxi-fenoximetil)-fenoxi]-isonicotínico



Se preparó el compuesto del título esencialmente tal como se describe para el ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-bencloxi)-bencenosulfinil]-benzoico (Ejemplo 57) empleando 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoxi-metil)-fenoxi]-isonicotinonitrilo. Calentar en un reactor microondas durante 35 min. a 150°C. (33%). LC-MS (m/e): 422 (M-1); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,34 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, m), 6,80 (1H, d), 5,35 (2 H, s), 2,52 (3 H, s).

Preparación 106

Síntesis de éster del ácido S-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil) dimetil-tiocarbámico

Agitar una mezcla de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanova (2 g, 10,3 mmol), trietilamina (1,6 ml 11,3 mmol), y diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente. Añadir cloruro de dimetiltiocarbamoilo 81,27 g, 10,3 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Lavar la mezcla con ácido clorhídrico 1 M (25 ml), secar con sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a 7:3 de hexanos:acetato de etilo para dar como resultado éster del ácido O-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil) dimetil-tiocarbámico (1,2 g, 41%) como un sólido de color amarillo claro. Agitar el sólido de color amarillo en tetradecano

ES 2 340 600 T3

(10 ml) a 250°C durante una hora y purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a 6:4 de hexanos:acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,08 g, 90%) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z) 280 m-1.

5 Preparación 107

Síntesis de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanona

- 10 Mantener a reflujo una mezcla agitada del éster del ácido S-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil) dimetil-tiocarbámico (1,08 g, 3,84 mmol), hidróxido de potasio (1,1 g, 19,2 mmol), etanol (25 ml), y agua (10 ml) durante 2 horas. Enfriar la reacción en un baño de hielo/agua y ajustar el pH a 2 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 N. Extraer la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Combinar los extractos y lavar con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y secar con sulfato de magnesio, filtrar y concentrar para dar como resultado el compuesto del título (0,76 g, 94%) como un
15 aceite de color marrón que solidifica en reposo. LCMS (m/z) 211 m-1.

Preparación 108

20 *Síntesis de 2-fluoro-3-metoxi-fenol*

- Se agitó a -78°C una mezcla de 2-fluoroanisol (1,8, 15,85 mmol), pentametildietienotriamina (3,6 ml, 17,45 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió gota a gota una disolución de n-butilitio en hexanos (7 ml, 17,45 mmol) y se agitó la disolución resultante a -78°C 2 h- se añadió trimetilborato (2 ml, 17,45 mmol) y se calentó la disolución a
25 temperatura ambiente y se agitó 1 h. se añadió ácido acético (1,4 ml, 23,8 mmol) seguido por una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (1,8 ml, 17,45 mmol) y se agitó rápidamente la mezcla resultante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta aproximadamente un volumen de 10 ml. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano a 8:1 de hexanos:
30 acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,65 g, 73%) como un aceite incoloro. MS ES 141 m-1.

Preparación 109

35 *Síntesis de 1-(3-fluoro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona*

- Se agitó una disolución de 2-fluoro-3-metoxi-fenol (0,5 g, 3,53 mmol) y diclorometano a -78°C. se añadió lentamente una disolución 1 M de tribromuro de bromo en diclorometano (3,9 ml, 3,9 mmol) y se agitó la mezcla 10 min fría, a continuación se calentó a 0°C y se agitó 1 h. Se detuvo rápidamente la reacción con hielo y se agitó a
40 temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el producto con acetato de etilo (2 X 50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. Se combinó el residuo resultante con dietil eterato de trifloruro de boro 81,3 ml, 10,3 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,28 mmol) y se calentó a reflujo 8 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta aproximadamente un volumen de 10 ml. Se diluyó la mezcla
45 resultante con hexanos (50 ml), se enfrió a 0°C, y se filtro para dar el compuesto del título (310 mg, 58%) como un sólido de color castaño. MS ES 171 m+1.

Preparación 110

50 *Síntesis de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona*

- Se agitó a temperatura ambiente una disolución de 2,4-dihidroxiacetofenona (6 g, 39,4 mmol), disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (41,4 ml, 41,4 mmol) y agua (200 ml). Se añadió una disolución acuosa de hipoclorito de sodio 1,6 M (32 ml) durante un periodo de 1 h. la disolución de color marrón oscuro resultante se agitó 18 h a
55 temperatura ambiente. Se ajustó la mezcla de reacción a un pH de 2-3 con disolución concentrada acuosa de ácido clorhídrico. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua (4 X 100 ml). El sólido filtrado se secó a vacío a 45°C durante 2,5 días para dar el compuesto del título (4,8 g, 65%) como un sólido de color marrón. LCMS 1187 m+.

60 Preparación 111

Síntesis de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-propan-1-ona

- 65 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la de la 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (Preparación 111) empleando 2,4-dihidroxiopropiofenona para dar 4,5 g, 37% de un sólido de color blanco crema. LCMS 1201 m+.

ES 2 340 600 T3

Preparación 112

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-nitro-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona

- 5 A la 2',4'-dihidroxi-3'-propilacetofenona (3,0 g, 15,4 mmol) y bromuro de 4-nitrobencilo (3,6 g, 17 mmol) en acetona (62 ml) se añadió K_2CO_3 (3,2 g, 23 mmol). Se mantuvo a reflujo la reacción durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con agua (5 x 70 ml), y se secó para dar el compuesto del título (4,8 g, 94%). LC-MS (m/z): 328 (M-1).

10

Preparación 113

Síntesis de 1-[4-(4-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

- 15 A la 1-[2-Hidroxi-4-(4-nitro-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona (1,0 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,7 ml) y cloruro estannoso dihidratado (2,2 g, 9,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo rápidamente la mezcla de reacción en disolución saturada acuosa de NH_4Cl (100 ml). Se filtró la emulsión resultante y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 x 100 ml) se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma bruta (980 mg). LC-MS (m/z): 298 (M-1).
- 20

Preparación 114

- 25 *Síntesis de 1-(2,6-dihidroxi-bifenil-3-il)-etanona*

- A una disolución de 1-(2,4-dihidroxi-3-yodo-fenil)-etanona (1,0 g, 3,59 mmol; 581938, se puede preparar tal como se describe en G. Batu y R. Stevenson, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3948) en tetrahidrofurano/agua (15 ml/3 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido fenil borónico (0,877 g, 7,19 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,088 g, 0,107 mmol), e hidróxido de cesio monohidratado (1,81 g, 10,8 mmol). Tras agitar durante 15 horas, se filtró la mezcla a través de un parche de Celite®, lavándose con acetato de etilo. Se diluyó el residuo con 30 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera; se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 30% para dar el compuesto del título como un sólido incoloro: MS (m/z) 228 (M+); RMN 1H (DMSO- d_6) δ 13,1 (s, 1H), 10,6 (bs, 1H), 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 6,61 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H); R_f = 0,58 en acetato de etilo/hexanos al 40%.
- 30
- 35

Preparación 115

40

Síntesis de 1-(4'-fluoro-2,6-dihidroxi-bifenil-3-il)-etanona

- Se preparó el compuesto del título esencialmente tal como se describe en la Preparación 119 usando ácido 4-fluorofenilborónico: espectro de masas (m/e): 245(M-1); RMN 1H (acetona- d_6) δ 13,2 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,61 (d J = 8,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H); R_f = 0,40 en acetato de etilo/hexanos al 40%.
- 45

Preparación 116

50

Síntesis de (6-bromo-piridin-2-il)-metanol

- Añadir n-butil litio (16,2 ml, 2,5 M en hexanos, 40,5 mmol) gota a gota a una disolución de 2,6-dibromopiridina (8,00 g, 33,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78°C. Agitar 30 minutos y añadir a continuación dimetilformamida (12,3 g, 169 mmol) mediante jeringa. Dejar calentar la disolución a temperatura ambiente, a continuación verter en una disolución de borohidruro de sodio (17,85 g, 338 mmol) en etanol (50 ml) a -10°C. después de 10 minutos, retirar el baño de enfriamiento. Después de 1 hora a temperatura ambiente, añadir agua y ácido clorhídrico 1 N (desprendimiento de gas), a continuación añadir disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se neutralice la mezcla. Extraer la fase acuosa con acetato de etilo, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida. Disolver el residuo en dietil éter y añadir un exceso de cloruro de hidrógeno (2 N en dietil éter). Decantar la fase orgánica y añadir disolución saturada de bicarbonato de sodio al residuo. Extraer con acetato de etilo (3 x), secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título como un aceite de color marrón (2,73 g, 14,5 mmol): MS (m/z): 189 (M+1).
- 55
- 60

65

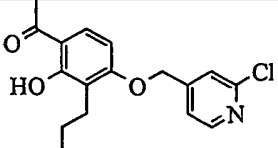
ES 2 340 600 T3

Preparación 117

Síntesis de 1-[4-(6-bromo-piridin-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

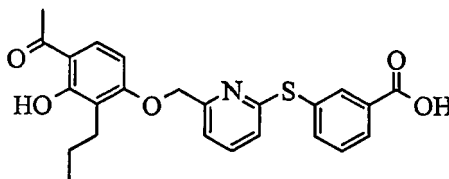
- 5 Combinar (6-bromo-piridin-2-il)-metanol (1,00 g, 5,32 mmol), 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (1,033 g, 5,32 mmol) y tri-n-butilfosfina (1,46 ml, 5,85 mmol, Aldrich Chemical Co.) en tetrahidrofurano (5,3 ml), añadir 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,48 g, 5,85 mmol, Aldrich Chemical Co.). Después de 12 horas a temperatura ambiente, añadir dietil éter (forma precipitados de color blanco), recoger el líquido y retirar los disolventes a presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (854 mg, 2,35 mmol): MS (m/z): 286 (M-Br+1).

Se preparó el siguiente compuesto esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 117.

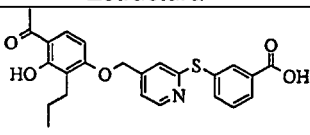
Ej, Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
118	1-[4-(2-Cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona		MS(m/z): 318 (M-1),

Ejemplo 60

Síntesis del ácido 3-[6-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-piridin-2-ilsulfanil]-benzoico



- A una disolución de ácido 3-mercaptobenzoico (361 mg, 2,35 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se añadió hidruro de sodio (23 mg, 9,38 mmol) a 0°C, agitar 10 min. Añadir 1-[4-(6-bromo-piridin-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (854 mg, 2,35 mmol), calentar a 100°C durante 6 horas. Enfriar a temperatura ambiente y añadir dietil éter, recoger el precipitado de color rojo resultante mediante filtración (290 mg). Purificar el residuo mediante LC preparativa (inyectar 110 mg) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (50 mg, 0,12 mmol): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,88 (t, 3H), 1,50 (q, 2H), 2,55 (s, 3 H), 2,61 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 12,85 (s, 1H), 13,25 (br s, 1H); MS (m/z): 436 (M-1). El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 60.

Ej, Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
61	Ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-piridin-2-ilsulfanil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 0,77 (t, 3H), 1,36 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,79 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 12,83 (s, 1H), 13,24 (br s, 1H); MS (m/z): 438 (M+1),

Preparación 119

Síntesis del metil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-benzoico

- 65 Disolver el cloruro de 3-bromo-5-hidroximetil-piridinio¹ [Kelly, T. R., Howard, H. R., Koe, K., Sarges, R.J. Med. Chem. 1985, 28, 1368-1371] (1,00 g, 4,45 mmol) en una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, extraer tres veces con acetato de etilo, secar las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, condensar para dar como

ES 2 340 600 T3

resultado el (5-bromo-piridin-3-il)-metanol. Empleando el procedimiento del procedimiento general 1 usando (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (832 mg) y metil éster del ácido 3-mercapto-benzoico (1,50 g, 8,91 mmol). Purificar mediante columna SCX, eluir con diclorometano, a continuación 1:1 de diclorometano/metanol, a continuación 1:1 de diclorometano/metanol, amoníaco al 10%, el compuesto se eluye en el amoníaco, para dar como resultado el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro (380 mg, 1,38 mmol): MS (m/z): 276 (M+1).

Se preparó el siguiente compuesto esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 119.

Ej, N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
120	Éster metílico del ácido 3-(6-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-benzoico		MS (m/z): 276 (M+1)

Preparación 121

Síntesis del metil éster del ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-piridin-3-ilsulfanil]-benzoico

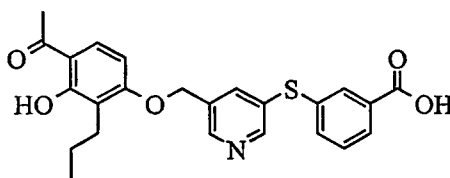
Usando esencialmente el procedimiento de la Preparación 117 usando el metil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-benzoico (370 mg, 1,34 mmol), 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (261 mg, 1,34 mmol) proporciona el compuesto del título como un aceite incoloro (379, 0,84 mmol): MS (m/z): 452 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 121.

Ej, N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
122	Éster metílico del ácido 3-[6-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-piridin-3-ilsulfanil]-benzoico		MS (m/z): 450 (M-1)
123	Éster metílico del ácido 6-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-piridina-2-carboxílico		MS (m/z): 344 (M+1)

Ejemplo 62

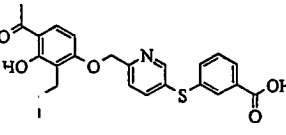
Síntesis del ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-piridin-3-ilsulfanil]-benzoico



Disolver el metil éster del ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-feenoximetil)-piridin-3-ilsulfanil]-benzoico (379 mg, 0,84 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,5 ml). Añadir disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,42 ml, 0,84 mmol). Después de 12 horas, concentrar a presión reducida y disolver el residuo en ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Añadir agua hasta que se forma un precipitado de color blanco, y recoger mediante filtración. Triturar en acetato de etilo, a continuación metanol. Recoger el compuesto del título mediante filtración como un sólido de color blanco (317 mg, 0,73 mmol): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,76 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,58 (s, 3 H), 5,30 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,60 (m, 2H), 12,83 (s, 1H), 13,21 (br s, 1H); MS (m/z): 438 (M+1).

ES 2 340 600 T3

Se preparó el siguiente compuesto esencialmente tal como se describe mediante el procedimiento del Ejemplo 62.

Ej, N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
63	Ácido 3-[6-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-piridin-3-ilsulfanil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,81 (m, 4H), 8,51 (1,1H), 12,83 (s, 1H), (protón ácido no observado): MS (m/z): 436 (M-1)

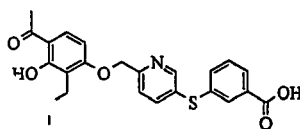
Preparación 124

Síntesis de 1-[4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

Añadir 5-clorometil-2-cloropiridina (4,12 g, 25,4 mmol) a una disolución de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (4,94 g, 25,4 mmol) en dimetilformamida (40 ml). Después de 10 minutos añadir carbonato de potasio (5,27 g, 38,1 mmol) y carbonato de cesio (8,28 g, 25,4 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación calentar a 70°C durante 2 horas. Enfriar, repartir entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). Lavar dos veces con agua, salmuera, secar, y concentrar. Disolver el sólido bruto en diclorometano, y añadir hexano (70 ml) lentamente. Triturar y filtrar para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color naranja 82,95 g, 36%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H), 1,55 (sextuplete, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Ejemplo 64

Síntesis de ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-piridin-2-ilsulfanil]-benzoico



Disolver el ácido 3-mercapto-benzoico (482 mg, 3,23 mmol, comercialmente disponible) en dimetilformamida (20 ml) a 0°C. Añadir hidruro de sodio lavado (300 mg), y agitar la mezcla durante 10 minutos. Añadir 1-[4-(6-cloropiridin-3-ilmet-oxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (1,00, 3,13 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas; a continuación agitar a 65°C durante 2 horas y finalmente agitar a 120°C durante la noche. Diluir en acetato de etilo, y lavar con agua dos veces. Extraer la capa orgánica con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Acidificar la capa acuosa con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 3. Extraer con acetato de etilo, lavar con salmuera, secar y concentrar para dar como resultado 620 mg de un sólido bruto de color rojo. Purificar el residuo mediante cromatografía, eluyendo con 1:1 de hexano:acetato de etilo para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (120 mg): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,84 (s, 3H), 1,44 (sextuplete, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 13,21 (bs, 1H); MS (APCI-modo neg) m/z (intensidad rel) 436 (100).

Preparación 125

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(3-nitro-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona

Añadir 3-bromometil nitrobenzono (10,00 g, 46,3 mmol) a una disolución de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (8,99 g, 46,3 mmol) en dimetilformamida (60 ml). Después de 10 minutos añadir carbonato de potasio (9,60 g, 69,4 mmol) y carbonato de cesio (15,08, 46,3 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante una hora, a continuación calentar a 70°C durante 1,5 horas. Enfriar y añadir agua (250 ml). Triturar durante 15 minutos. Filtrar. Lavar el sólido con agua algunas veces, y a continuación lavar con hexanos. Secar para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color gris blanquecino/claro (12,9 g, 85%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,91 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,88 (bs, 1H).

ES 2 340 600 T3

Se prepararon los siguientes compuestos esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 125.

Ej, N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
126	1-[2-Hidroxi-4-(2-nitrobenziloxy)-3-propilfenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, 3H), 1,46 (sextete, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,76-7,85 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 12,86 (s, 1H),

Preparación 127

Síntesis de la 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

Añadir cinc (21,6 g, 331 mmol) lentamente a una disolución de 1-[2-hidroxi-4-(3-nitrobenziloxy)-3-propil-fenil]-etanona (10,9 g, 6,07 mmol) en ácido acético glacial (120 ml). Agitar la mezcla durante 3 horas. Diluir con diclorometano (600 ml). Filtrar la mezcla de reacción a través de celite. Lavar el parche de celite varias veces con diclorometano. Concentrar los filtrados combinados. Repartir el residuo entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Lavar la capa orgánica con salmuera, secar y concentrar para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo (9,75 g, 98%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,96 (t, 3H), 1,58 (sextuplete, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 12,75 (s, 1H).

Se preparó el siguiente compuesto esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 127

Ej, N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
128	1-[4-(2-Amino-benziloxy)-2-hidroxi-3-propilfenil]-etanona		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 0,92 (t, 3H), 1,51 (sextuplete, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 12,74 (s, 1H),

Preparación 129

Síntesis del metil éster del ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-benzoico

Combinar 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (500 mg, 1,67 mmol), metil éster del ácido 3-bromo-benzoico (326 mg, 1,52 mmol) y carbonato de cesio (693 mg, 2,13 mmol) en tolueno (25 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con argón. Añadir BINAP [rac-2,2'-Bis(difenil-fosfino)-1,1'-binafil] (142 mg, 0,228 mmol), y acetato de paladio (34 mg, 0,152 mmol). Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a 100°C. Después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente. Añadir disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta sequedad. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexanos para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (280 mg, 43%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,81 (t, 3H), 1,46 (sextuplete, 2H), 2,57 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,49 (bs, 1H), 12,84 (s, 1H).

ES 2 340 600 T3

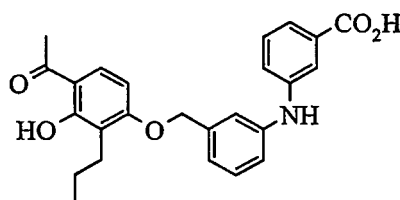
Preparación 130

Síntesis del metil éster del ácido 5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-nicotínico

Combinar la 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (500 mg, 1,67 mmol), el metil éster del ácido 5-bromo-nicotínico (328 mg, 1,52 mmol) y carbonato de cesio (693 mg, 2,13 mmol) en tolueno (25 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con Argón. Añadir BINAP [rac-2,2'-Bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil] (142 mg, 0,228 mmol), y acetato de paladio (34 mg, 0,152 mmol). Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a 100°C. después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente. Añadir disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar para dar como resultado un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexanos para dar como resultado un sólido de color amarillo (250 mg, 38%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,81 (t, 3H), 1,46 (sextuplete, 2H), 2,57 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,69 (bs, 1H), 12,84 (s, 1H).

Ejemplo 65

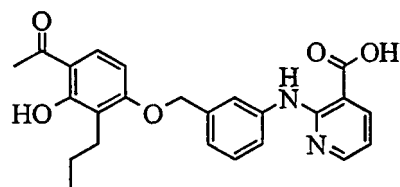
Síntesis del ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-benzoico



Añadir disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (3,23 ml, 3,23 mmol) a una disolución del metil éster del ácido 3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)methyl]-phenylamino]-benzoic (280 mg, 0,646 mmol) en isopropanol (25 ml) y agitar. Calentar a 80°C. después de 1 hora, verter la reacción en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta sequedad. Purificar el residuo resultante mediante trituración (éter:hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo (200 mg, 74%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,81 (t, 3H), 1,46 (sextuplete, 2H), 2,58 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,73-12,92 (bs, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 418 (100).

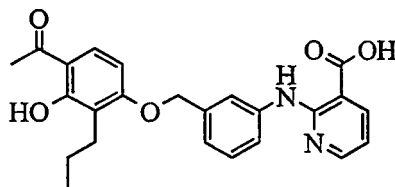
Ejemplo 66

Síntesis de 5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-nicotinato de sodio



Añadir disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,88 ml, 2,88 mmol) a una disolución de metil éster del ácido 5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilamino]-nicotínico (250 mg, 0,575 mmol) en isopropanol (10 ml):tetrahidrofurano (5 ml) y agitar. Calentar a 80°C. después de 1 hora, verter la reacción en agua (50 ml) y lavar con metil *tert*-butil éter. Acidificar con disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta sequedad. Disolver el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), y añadir una disolución de etil hexanoato de sodio (83 mg, 0,499 mmol) en acetato de etilo (5 ml). Después de 30 minutos, filtrar el precipitado resultante para dar como resultado el producto del título como un sólido de color blanco (77 mg, 30%): RMN ¹H (Metanol) δ 0,88 (t, 3H), 1,54 (sextuplete, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,64 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,52 (d, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 419 (100).

Ejemplo 67

Síntesis del ácido 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-nicotínico

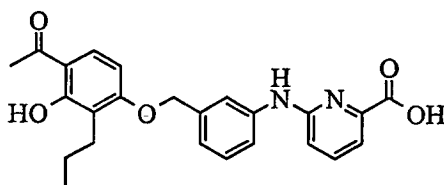
Calentar una mezcla del ácido 2-cloro-nicotínico (132 mg, 0,835 mmol) y 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (250 mg, 0,835 mmol) a 130°C. después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente y purificar mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo:hexanos) para dar un residuo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa (metanol:ácido acético:agua) para dar como resultado el producto del título como un aceite de color amarillo (32 mg, 9%): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,88 (t, 3H), 1,51 (sextuplete, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H), 10,66 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 13,63 (bs, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 419 (100).

Preparación 131

Síntesis del metil éster del ácido 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-isonicotínico

Combinar la 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (500 mg, 1,67 mmol), el metil éster del ácido 2-cloro-isonicotínico (287 mg, 1,67 mmol) y carbonato de cesio (762 mg, 2,34 mmol) en tolueno (25 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con argón. Añadir 2-(biciclohexilfosfino)bifenilo (234 mg, 0,668 mmol), y tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (153 mg, 0,167 mmol). Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a 110°C. después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente. Añadir dietil éter (25 ml) y filtrar. Concentrar el filtrado a presión reducida hasta sequedad. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexanos para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo (282 mg, 39%): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,52 (sextuplete, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,25 (bs, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,43 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

Ejemplo 68

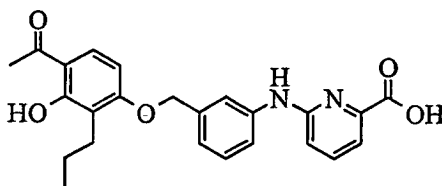
Síntesis del ácido 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-isonicotínico

Añadir disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,14 ml, 2,14 mmol) a una disolución del metil éster del ácido 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenilamino]-isonicotínico (282 mg, 0,649 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml):agua (20 ml) y agitar. Calentar a 80°C. después de 1 hora, verter la reacción en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y filtrar el precipitado resultante para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo (59 mg, 22%): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,52 (sextuplete, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 13,44 (bs, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 419 (100).

ES 2 340 600 T3

Ejemplo 69

Síntesis del ácido 2-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-nicotínico



Calentar una mezcla del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico (263 mg, 1,67 mmol) y la 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (500 mg, 1,67 mmol) a 130°C. después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía en fase inversa (metanol:ácido acético:agua) para dar como resultado el producto del título como un sólido de color amarillo (75 mg, 11%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,84 (t, 3H), 1,48 (sextuplete, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 12,89 (bs, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 419 (100).

Preparación 132

Síntesis del 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-benzonitrilo

Combinar la 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (1,65 g, 5,51 mmol), 3-bromo-benzonitrilo (912 mg, 5,01 mmol), carbonato de cesio (2,29 g, 7,01 mmol), y 18-corona-6 (132 mg, 0,501 mmol) en tolueno (25 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con argón. Añadir BINAP [rac-2,2'-Bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil] (468 mg, 0,752 mmol), y acetato de paladio (112 mg, 0,501 mmol). Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a 100°C durante 18 horas y enfriar a temperatura ambiente. Añadir disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta sequedad. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexanos al 30% para dar como resultado un aceite de color amarillo (1,36 g, 68%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,92 (t, 3H), 1,56 (sextuplete, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,86 (bs, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 12,75 (s, 1H).

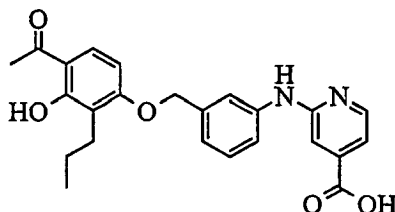
Preparación 133

Síntesis del 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-benzonitrilo

Combinar la 1-[4-(3-amino-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (1,00 g, 3,34 mmol), el 4-bromo-benzonitrilo (553 mg, 3,03 mmol), carbonato de cesio (1,39 g, 4,25 mmol), y 18-corona-6 (80 mg, 0,304 mmol) en tolueno (25 ml) y agitar. Purgar el recipiente de reacción con argón. Añadir BINAP [rac-2,2'-Bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil], y acetato de paladio (68 mg, 0,304 mmol). Purgar el recipiente de reacción con argón. Calentar a 100°C. después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente. Añadir disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta sequedad. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo: hexanos al 30% para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo (760 mg, 63%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,92 (t, 3H), 1,58 (sextuplete, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,07 (bs, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 12,75 (s, 1H).

Ejemplo 69

Síntesis de la 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-benciloxi}-penil)-etanona



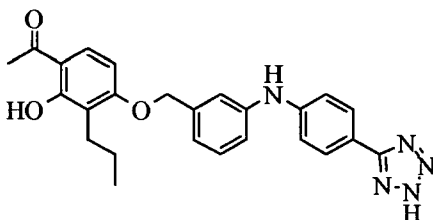
Usando el procedimiento general para la formación de tetrazol (procedimiento del Et₃NHCl) del Ejemplo 1, usando el 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-benzonitrilo (1,36 g, 3,39 mmol), la azida de sodio (662 mg, 10,2 mmol), y el clorhidrato de trietilamina (1,40 g, 10,2 mmol) para dar como resultado el producto del título como un sólido de color amarillo (313 mg, 21%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,791 (t, 3H), 1,43 (sextuplete, 2H), 2,57

ES 2 340 600 T3

(m, 5H), 5,24 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 442 (100),

5 Ejemplo 70

Síntesis de la 1-(2-Hidroxi-3-propil-4-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-benciloxi}-fenil)-etanona



Usando el procedimiento general para la formación de tetrazol (procedimiento del Et₃NHCl) del Ejemplo 1, usando el 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenilamino]-benzonitrilo (380 mg, 0,949 mmol), la azida de sodio (308 mg, 4,74 mmol), y el clorhidrato de trietilamina (653 mg, 4,74 mmol) para dar como resultado el producto del título como un sólido de color blanco (120 mg, 29%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,785 (t, 3H), 1,44 (sextuplete, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,69 (s, 1H), 12,80 (s, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad rel) 442 (100).

Preparación 134

Síntesis de la 1-[4-(4-Bromometil-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona

Combinar la 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (6,00 g, 32,2 mmol) y 1,4-bis-bromometil-benceno (8,48 g, 31,2 mmol) y el carbonato de potasio (4,44 g, 32,2 mmol) en acetona (400 ml) y calentar a reflujo. Después de 1 h, enfriar a temperatura ambiente y añadir HCl al 10% (300 ml). Filtrar para recoger y triturar el sólido resultante en 1:1 de éter/hexanos. Purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con THF/hexano al 40% para obtener la 1-[4-(4-bromometil-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil]-etanona (3,00 g, 8,12 mmol) como un sólido de color blanco. MS (m/z): 368,9 (M-1).

Preparación 135

Síntesis de la 1-(3-Bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona

Combinar la 1-(3-Bromo-fenil)-etanona (10 g, 50,2 mmol) y el dimetilacetal de dimetilformamida (60 g, 502 mmol) en un tubo cerrado herméticamente, calentar a 150°C durante 12 h. Enfriar la disolución y evaporar el exceso de dimetilacetal de dimetilformamida. Purificar el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (3,05 g, 12,0 mmol) como un sólido de color blanco. MS (m/z): 254,1 (M).

Preparación 143

Síntesis del 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldehído

Añadir cloro cromato de piridinio (5,22 g, 24,2 mmol) a una disolución de 3-(3-hidroximetil-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (3,10 g, 16,1 mmol) en tetrahidrofurano:diclorometano (125 ml:125 ml) y agitar. Después de 4 horas, concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexanos:ácido acético (50%: 50%: 0,1%) para dar como resultado el producto del título como un sólido de color blanco (2,20 g, 72%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,83 (t, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,15 (bs, 1H).

Preparación 144

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona

Añadir 1-bromometil-4-yodo-benceno (10,00 g, 33,7 mmol) a una disolución de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (6,54 g, 33,7 mmol) y carbonato de cesio (13,2 g, 40,4 mmol) en acetona (500 ml) y agitar. Después de 48 horas, verter la reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía

ES 2 340 600 T3

instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos para dar como resultado el producto del título como un sólido de color amarillo (7,20 g, 52%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (sextuplete, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 12,74 (s, 1H).

5 Preparación 114

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona

10 Añadir 1-bromometil-4-yodo-benceno (10,00 g, 33,7 mmol) a una disolución de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (6,54 g, 33,7 mmol) y carbonato de cesio (13,2 g, 40,4 mmol) en acetona (500 ml) y agitar. Después de 48 horas, verter la reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos para dar como resultado el producto del título como un sólido de color amarillo (7,20 g, 52%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (sextuplete, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 12,74 (s, 1H),

Preparación 145

20 *Síntesis de 1-(4-yodo-benciloxi)-2-propil-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno*

Añadir hexametildisilazida de litio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 5,36 ml, 5,36 mmol) a una disolución de 1-[2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona (1,00 g, 2,44 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) enfriada a -78°C. después de 1 hora, añadir cloruro de trimetilsililo (794 mg, 731 mmol). Después de 1 hora, calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Verter la reacción en disolución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar, y concentrar. Secar a vacío elevado durante la noche para dar como resultado el producto del título como un aceite de color amarillo oscuro (1,35 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,16 (s, 9H), 0,23 (s, 9H), 0,94 (t, 3H), 1,52 (sextuplete, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

Preparación 146

35 *Síntesis de la 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona*

Añadir 1-bromometil-4-yodo-benceno (10,00 g, 33,7 mmol) a una disolución de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (7,92 g, 42,4 mmol) y carbonato de cesio (16,6 g, 50,9 mmol) en dimetilformamida (250 ml) y agitar. Después de 18 horas, verter la reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas y lavar con NaOH 2 N. Secar con sulfato de sodio, filtrar, y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos para dar como resultado el producto del título como un sólido castaño (4,00 g, 23%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,62 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 13,13 (s, 1H).

45 Preparación 147

Síntesis de 2-cloro-1-(4-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno

50 Añadir hexametildisilazida de sodio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 21,9 ml, 21,9 mmol) a una disolución de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona (4,00 g, 9,94 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a -78°C. después de 1 hora, añadir cloruro de trimetilsililo (3,24 g, 29,8 mmol). Después de 1 hora, calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Verter la reacción en disolución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar, y concentrar. Secar a vacío durante la noche para dar como resultado el producto del título, como un aceite amarillo oscuro (5,30 g, 98%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,71 (d, 2H).

60 Preparación 148

Síntesis de 3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzonitrilo

Añadir terc-butil-cloro-dimetil-silano (11,9, 78,9 mmol) a una disolución de 3-hidroximetil-benzonitrilo (10,00 g, 75,10 mmol) e imidazol (6,14 g, 90,1 mmol) en diclorometano (1 l) y agitar. Después de 18 horas, verter la reacción en ácido clorhídrico al 1%. Eliminar la capa orgánica, secar con sulfato de sodio, filtrar, y concentrar a presión reducida para dar como resultado el producto del título como un aceite de color amarillo claro (18.5 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,75 (s, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (s, 1H).

ES 2 340 600 T3

Preparación 149

Síntesis del [3-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ⁴-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-metanol

- 5 Añadir hidroxilamina (disolución acuosa al 50%, 5,34 g, 80,8 mmol) gota a gota a una disolución mantenida a reflujo del 3-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-benzonitrilo (5,00 g, 20,2 mmol) en isopropanol (0,1 M). Después de 2 horas, concentrar la reacción a presión reducida y azeótropa con tolueno. Añadir diclorometano (0,1 M) y piridina (1,92 g, 24,3 mmol) y enfriar la reacción a -78°C. Añadir cloruro de tionilo (2,64 g, 22,2 mmol) mediante jeringa. Después de 4 horas, calentar la reacción a temperatura ambiente. Concentrar la reacción a presión reducida. Añadir tetrahidrofurano (0,1 M) y ácido clorhídrico al 10% (0,1 M) y agitar. Después de 18 horas, añadir salmuera y extraer con alcohol isopropílico al 25%: diclorometano al 75%. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar como resultado el producto del título como un sólido de color amarillo (3,90 g, 91%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,63 (s, 2H), 5,42 (bs, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,75 (dt, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,23 (bs, 1H).

Preparación 150

Síntesis de la 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(3-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona

- 20 Añadir trifenilfosfina (13,6 g, 51,7 mmol) y DIAD (10,5 g, 51,7 mmol) a una disolución de (3-yodo-fenil)-metanol (11,0 g, 47,0 mmol) y 1-(3-Cloro-2,4-dihidroxifenil)-etanona (8,77 g, 47,0 mmol) en diclorometano:tetrahidrofurano (250 ml:250 ml) y agitar. Después de 18 horas, concentrar la reacción, y cargar directamente obre sílice. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetona:hexanos para dar como resultado el producto del título como un sólido de color blanco (12,2 g, 64%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,62 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 13,14 (s, 1H).

Preparación 151

Síntesis de 2-cloro-1-(3-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno

- 35 Añadir hexametildisilazida de sodio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 20,2 ml, 20,2 mmol) a una disolución de la 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona (3,70 g, 9,19 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a -78°C. después de 1 hora, añadir cloruro de trimetilsililo (3,00 g, 27,6 mmol). Después de 1 hora, calentar la reacción a temperatura y agitar durante la noche. Verter la reacción en disolución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con acetato de etilo. Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar, y concentrar. Secar a vacío elevado durante la noche para dar como resultado el producto del título como un aceite de color amarillo oscuro (5,0 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H).

Preparación 152

Síntesis de 2-hidroximetil-isonicotinonitrilo

- 50 Añadir persulfato de amoniaco (70,1 g, 307 mmol) a una disolución de isonicotinonitrilo (16,00 g, 154 mmol) en metanol:agua:ácido sulfúrico (275 ml:135 ml:11 ml). Calentar la disolución a reflujo. Después de 24 horas, verter la reacción sobre hielo y neutralizar con hidróxido de amoniaco (70 ml). Extraer la disolución con cloroformo (3 x 600 ml). Combinar las capas orgánicas, secar con sulfato de sodio, filtrar, y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetona:diclorometano (1:6) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,86 g, 28%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,17 (t, 1H), 4,84 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

Preparación 153

Síntesis del 5-(3-(hidroximetil)feniltio)nicotinonitrilo

- 60 Añadir K₂CO₃ (6,91 g, 50,0 mmol) a una disolución de (3-mercaptofenil)metanol (2,94 g, 21,0 mmol) y 5-bromo-nicotinonitrilo (3,66 g, 20,0 mmol) en DMA (100 ml). Calentar la mezcla a 110°C durante 2 h. Enfriar a temperatura ambiente. Diluir con EtOAc. Filtrar. Lavar el residuo con EtOAc. Concentrar. Disolver el residuo en EtOAc y filtrar. Concentrar para dar como resultado el compuesto del título (4,80 g, cuant.): RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,20 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,38-7,44 (m, 3 H), 7,52-7,53 (m, 1 H), 7,62 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 2 H).

ES 2 340 600 T3

Preparación 154

Síntesis del 5-(4-(hidroximetil)feniltio)nicotinonitrilo

- 5 Usando el procedimiento de la Preparación 153 usando (4-mercaptofenil)metanol (4,42 g, 31,5 mmol) y 5-bromonicotinonitrilo (5,49 g, 30,0 mmol) para dar como resultado el compuesto del título (3,60 g, 50%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,92 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,48 (q, J = 8,2 Hz, 4 H), 7,58 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J = 2,0, 3,1 Hz, 2 H).

10 Preparación 155

Síntesis del 5-(3-(Hidroximetil)feniltio)picolinonitrilo

- 15 Añadir NaHCO₃ (12,0 g, 143 mmol) a una disolución de (3-mercaptofenil)metanol (10,0 g, 71,3 mmol) y 5-bromopicolinonitrilo (13,0 g, 71,3 mmol) en DMF. Calentar la mezcla durante la noche. Diluir con acetato de etilo. Lavar la mezcla con agua. Secar, filtrar y concentrar para dar como resultado el compuesto del título (10,1 g, 59%) (Solidifica tras reposo). MS (APCI-pos) m/z (intensidad rel): 243 (M+H, 100%).

Preparación 156

- 20 *Síntesis de 5-(4-(hidroximetil)feniltio)picolinonitrilo*

Usando el procedimiento de la Preparación 155 usando (4-mercaptofenil)metanol (10,0 g, 71,3 mmol) y 5-bromopicolinonitrilo (13,0 g, 71,3 mmol) da como resultado el compuesto del título (4,90 g, 28%): 243 (M+H, 100%).

- 25 *Preparación 157*

Síntesis del 6-(3-(hidroximetil)feniltio)nicotinonitrilo

- 30 Usando el procedimiento de la Preparación 155 usando (3-mercaptofenil)metanol (10,0 g, 71,3 mmol) y 6-cloronicotinonitrilo (19,8 g, 142,7 mmol) da como resultado el compuesto del título (13,1 g, 76%): 243 (M+H, 100%).

Preparación 158

- 35 *Síntesis del 2-(3-(hidroximetil)feniltio)isonicotinonitrilo*

Usando el procedimiento de la Preparación 155 usando (3-mercaptofenil)metanol (6,00 g, 42,8 mmol) y 2-cloroisonicotinonitrilo (5,65 g, 40,8 mmol) da como resultado el compuesto del título (6,22 g, 63%): 243 (M+H, 100%).

40 Preparación 159

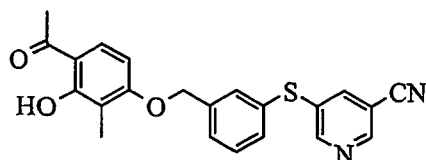
Síntesis del 6-(4-(hidroximetil)feniltio)isonicotinonitrilo

- 45 Usando el procedimiento de la Preparación 155 usando (4-mercaptofenil)metanol (6,00 g, 42,8 mmol) y 6-cloronicotinonitrilo (5,65 g, 40,8 mmol) da como resultado el compuesto del título (7,24 g, 73%): 243 (M+H, 100%).

Preparación 160

Síntesis del 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)-nicotinonitrilo

50



55

- 60 Añadir trifenilfosfina (5,24 g, 20,0 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (4,04 g, 20,0 mmol) a una disolución de 5-(3-(hidroximetil)feniltio)nicotinonitrilo (4,84 g, 20,0 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (3,32 g, 20,0 mmol) en THF (100 ml). Agitar la reacción durante 24 h. Detener rápidamente la reacción con agua y extraer con EtOAc. Secar, filtrar y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y hexanos (15:85 a 20:80) para dar un sólido de color blanco crema. Recristalizar el sólido en una mezcla de EtOAc y hexanos para dar el compuesto del título (3,94 g, 50%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,14 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,44 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,46-7,49 (m, 3 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,62-7,63 (m, 1 H), 8,63-8,64 (m, 2 H), 12,78 (s, 1 H).
- 65

ES 2 340 600 T3

Preparación 161

Síntesis del 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)-nicotinonitrilo

5 Usando el procedimiento de la Preparación 160 usando 5-(3-(hidroximetil)feniltio) nicotinonitrilo (3,90 g, 16,1 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-propilfenil)etanona (3,13 g, 16,1 mmol) da como resultado el compuesto del título (4,80 g, 71%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,50-1,59 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 6,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,44-7,49 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 2 H), 12,75 (s, 1 H).

Preparación 162

Síntesis del 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)-nicotinonitrilo

15 Usando el procedimiento de la Preparación 160 usando 5-(3-(hidroximetil)feniltio) nicotinonitrilo (3,90 g, 16,1 mmol) y 1-(3-etil-2,4-dihidroxifenil)etanona (2,90 g, 16,1 mmol) da como resultado el compuesto del título (2,20 g, 34%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,71 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 6,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,44-7,49 (m, 3 H), 7,51 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,64 (t, J = 2,0 Hz, 2 H), 12,75 (s, 1 H).

Preparación 163

Síntesis del 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)-nicotinonitrilo

25 Usando el procedimiento de la Preparación 160 usando 5-(4-(hidroximetil)feniltio) nicotinonitrilo (1,20 g, 4,95 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (0,86 g, 5,20 mmol) da como resultado el compuesto del título (787 mg, 41%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 2,06 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,51-7,55 (m, 4 H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,23 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 12,85 (s, 1 H).

Preparación 164

Síntesis del 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)-nicotinonitrilo

35 Usando el procedimiento de la Preparación 160 usando 5-(4-(hidroximetil)feniltio)nicotinonitrilo (1,20 g, 4,95 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-propilfenil)etanona (1,01 g, 5,20 mmol) da como resultado el compuesto del título. MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 417 (M-H, 100%).

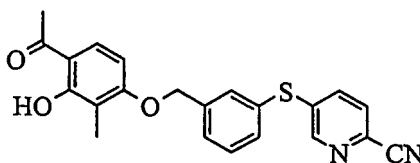
Preparación 165

Síntesis del 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)-nicotinonitrilo

45 Usando el procedimiento de la Preparación 160 usando 5-(4-(hidroximetil)feniltio) nicotinonitrilo (1,20 g, 4,95 mmol) y 1-(3-etil-2,4-dihidroxifenil)etanona (937 mg, 5,20 mmol) da como resultado el compuesto del título (750 mg, 37%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,15 (t, J = 7,64 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,76 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,64 (t, J = 2,0 Hz, 2 H), 12,75 (s, 1H).

Preparación 166

Síntesis del 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo



65 Añadir trifenilfosfina (1,84 g, 7,02 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,42 g, 7,02 mmol) a una disolución de 5-(3-(hidroximetil)feniltio)picolinonitrilo (1,70 g, 7,02 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (1,17 g, 7,02

ES 2 340 600 T3

mmol) en THF (35,1 ml). Agitar durante la noche. Diluir con acetato de etilo. Lavar la mezcla con agua y salmuera. Secar, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título (2,00 g, 73%). Usar tal cual. MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 390 (M+H, 100%).

5 Preparación 167

Síntesis del 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo

10 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 5-(3-(hidroximetil)feniltio) picolinonitrilo (1,70 g, 7,02 mmol) y 1-(3-etil-2,4-dihidroxifenil)etanona (1,26 g, 7,02 mmol) da como resultado el compuesto del título (2,20 g, 78%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 403 (M-H, 100%).

15 Preparación 168

Síntesis del 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo

20 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 5-(3-(hidroximetil)feniltio)picolinonitrilo (1,70 g, 7,02 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-propilfenil)etanona (1,36 g, 7,02 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,25 g, 43%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 417 (M-H, 100%).

Preparación 169

25 *Síntesis del 5-(4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo*

30 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 5-(4-(hidroximetil)feniltio) picolinonitrilo (1,90 g, 7,84 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (1,30 g, 7,84 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,98 g, 65%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 389 (M-H, 100%).

Preparación 170

35 *Síntesis del 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotinonitrilo*

40 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 6-(3-(hidroximetil)feniltio) nicotinonitrilo (1,25 g, 5,15 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-propilfenil)etanona (1,00 g, 5,15 mmol) da como resultado el compuesto del título (3,00 g). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 417 (M-H, 100%).

Preparación 171

45 *Síntesis del 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotinonitrilo*

Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 6-(3-(hidroximetil)feniltio) nicotinonitrilo (1,46 g, 6,02 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (1,00 g, 6,02 mmol) da como resultado el compuesto del título (3,00 g). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 389 (M-H, 100%).

50 Preparación 172

Síntesis del 2-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo

55 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 2-(3-(hidroximetil)feniltio) isonicotinonitrilo (1,46 g, 6,02 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (1,00 g, 6,02 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,22 g, 52%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 389 (M-H, 100%).

60 Preparación 173

Síntesis del 2-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo

65 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 2-(3-(hidroximetil)feniltio)isonicotinonitrilo (1,25 g, 5,15 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-propilfenil)etanona (1,00 g, 5,15 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,75 g, 81%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 417 (M-H, 100%).

ES 2 340 600 T3

Preparación 174

Síntesis del 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo

- 5 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 6-(3-(hidroximetil)feniltio) isonicotinonitrilo (1,35 g, 5,56 mmol) y 1-(3-etil-2,4-dihidroxifenil)etanona (1,00 g, 5,56 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,80 g, 80%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 403 (M-H, 100%).

Preparación 175

10

Síntesis del 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo

- 15 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 6-(4-(hidroximetil)feniltio) isonicotinonitrilo (1,10 g, 4,54 mmol) y 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)etanona (754 mg, 4,54 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,23 g, 69%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 389 (M-H, 100%).

Preparación 176

20

Síntesis del 6-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo

Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 6-(4-(hidroximetil)feniltio)isonicotinonitrilo (1,10 g, 4,54 mmol) y 1-(3-etil-2,4-dihidroxifenil)etanona (818 mg, 4,54 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,84 g, cuant.). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 403 (M-H, 100%).

25 Preparación 177

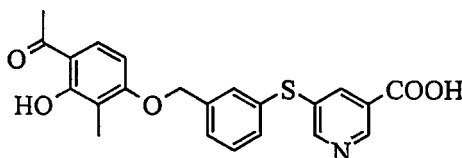
Síntesis del 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo

- 30 Usando el procedimiento de la Preparación 166 usando 6-(4-(hidroximetil)feniltio) isonicotinonitrilo (1,00 g, 4,13 mmol) y 1-(3-etil-2,4-dihidroxifenil)etanona (802 mg, 4,13 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,50 g, 87%). MS (APCI-neg) m/z (intensidad rel): 417 (M-H, 100%).

Ejemplo 71

35 *Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico*

40



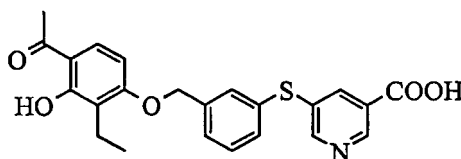
45

- Añadir LiOH monohidratado (1,29 g, 30,7 mmol) a una disolución de 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotinonitrilo (1,20 g, 3,07 mmol) en una mezcla de dioxano (30 ml) y agua (15 ml). Calentar la mezcla a reflujo durante 2,5 h. Enfriar a temperatura ambiente. Añadir 17 ml de disolución acuosa de HCl 2,0 M (pH 2-3). Extraer con EtOAc. Secar, filtrar y concentrar. Añadir EtOAc (30 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml) al sólido blanco. Sonicar durante 2 min. Filtrar para dar el compuesto del título (1,25 g, 99%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 1,96 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,26 (s, 2 H), 6,68 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 7,42-7,50 (m, 4 H), 7,78 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 8,06 (t, J= 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,95 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 12,83 (s, 1 H), 13,62 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

55 Ejemplo 72

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico

60



65

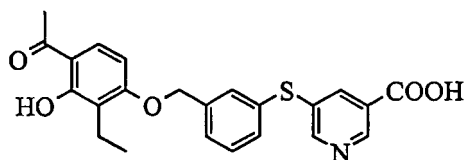
Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotinonitrilo (1,29 g, 3,08 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,35 g, cuant.): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,91

ES 2 340 600 T3

(t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,48-1,58 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,39-7,42 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,22 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 9,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,73 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 436 (M-H, 100%).

Ejemplo 73

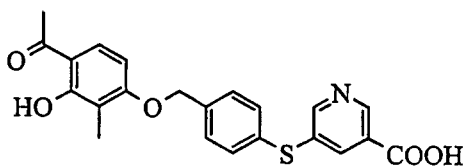
Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotino-nitrilo (1,02 g, 2,52 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,04 g, 97%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,69 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,39-7,42 (m, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 9,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,73 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 422 (M-H, 100%).

Ejemplo 74

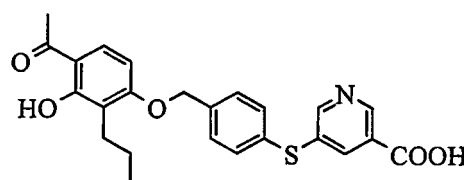
Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotino-nitrilo (787 mg, 2,02 mmol) da como resultado el compuesto del título (790 mg, 96%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,05 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,50-7,55 (m, 4 H), 7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,85 (s, 1 H), 13,61 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

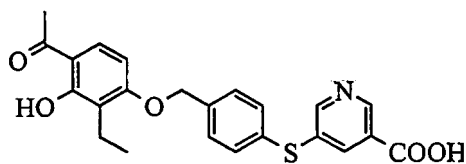
Ejemplo 75

Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico



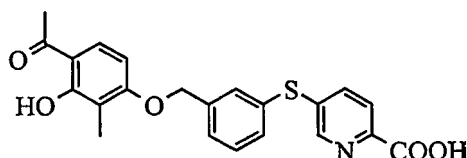
Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotino-nitrilo (2,0 g) da como resultado el compuesto del título (134 mg, 6% (en 2 etapas)): RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,53-1,63 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,45 (q, $J = 8,6$ Hz, 4 H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,22 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 9,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,75 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 436 (M-H, 100%).

Ejemplo 76

Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotínico

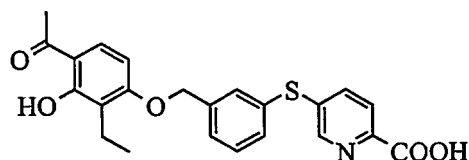
Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotinonitrilo (750 mg, 1,85 mmol) da como resultado el compuesto del título (350 mg, 45%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,62 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 4 H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 422 (M-H, 100%).

Ejemplo 77

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)picolínico

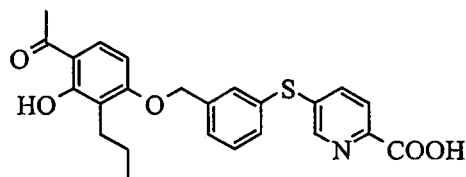
Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo (2,70 g, 6,92 mmol) da como resultado el compuesto del título (mg, %): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,98 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,85 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

Ejemplo 78

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)picolínico

Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo (2,8 g, 6,9 mmol) da como resultado el compuesto del título (2,11 g, 72%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,54 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 422 (M-H, 100%).

Ejemplo 79

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)picolínico

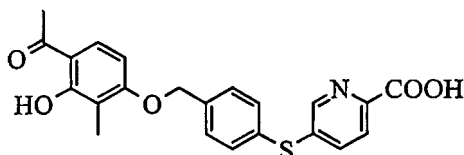
Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)picolinonitrilo (2,90 g, 6,93 mmol) da como resultado el compuesto del título (1,97 g, 65%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46-1,37 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44-

ES 2 340 600 T3

7,56 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 436 (M-H, 100%).

5 Ejemplo 80

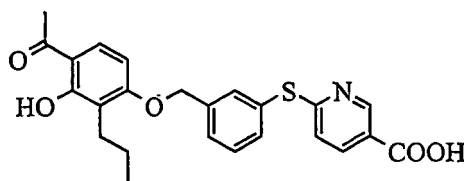
Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)picolínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)-metil)feniltio)picolinonitrilo (3,0 g, 7,7 mmol) da como resultado el compuesto del título (2,25 g, 72%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,06 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,52 (m 1H), 12,85 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

25 Ejemplo 81

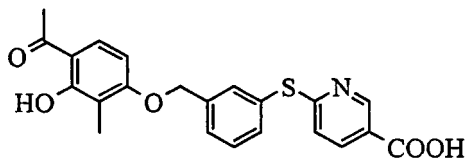
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotinonitrilo (2,16 g, 5,15 mmol) da como resultado el compuesto del título (700 mg, 31%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,46 (q, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,99 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

45 Ejemplo 82

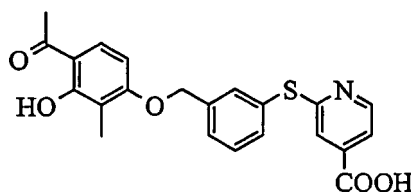
Síntesis del ácido 2-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 2-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi) metil)feniltio)nicotinonitrilo (2,35 g, 6,02 mmol) da como resultado el compuesto del título (80 mg, 3%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,08 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 5H), 7,95 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 12,84 (s, 1H), 13,82 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

Ejemplo 83

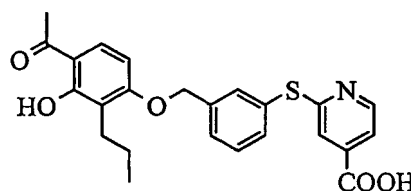
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo (250 mg, 0,640 mmol) da como resultado el compuesto del título (60,5 mg, 23%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 2,13 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 12,76 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

Ejemplo 84

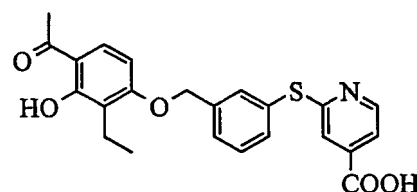
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo (2,16 g, 5,15 mmol) da como resultado el compuesto del título (700 mg, 31%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,43 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,56 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 436 (M-H, 100%).

Ejemplo 85

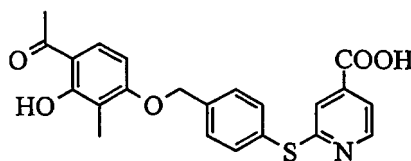
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo (2,25 g, 5,55 mmol) da como resultado el compuesto del título (750 mg, 32%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 422 (M-H, 100%).

Ejemplo 86

Síntesis del ácido 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico



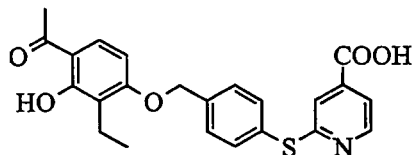
Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo (1,77 g, 4,54 mmol) da como resultado el compuesto del título (750 mg, 40%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 2,08

ES 2 340 600 T3

(s, 3H), 2,59 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 12,86 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 408 (M-H, 100%).

Ejemplo 87

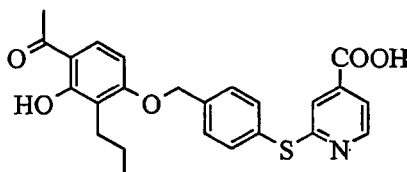
Síntesis del ácido 6-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 6-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotinonitrilo (1,84 g, 4,54 mmol) da como resultado el compuesto del título (300 mg, 16%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,50 (s, 3 H), 2,65 (q, $J = 9,9$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 12,85 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 422 (M-H, 100%).

Ejemplo 88

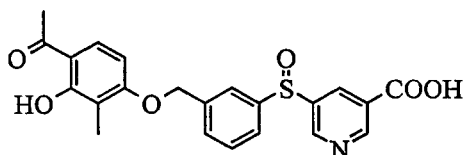
Síntesis del ácido 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 71 usando el 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi) metil)feniltio)isonicotinonitrilo (1,73 g, 4,13 mmol) da como resultado el compuesto del título (350 mg, 19%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,51 (q, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 12,86 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 436 (M-H, 100%).

Ejemplo 89

Síntesis de 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfinil)nicotínico ácido



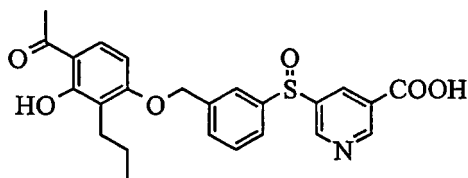
Añadir una disolución 0,5 M de peroximonosulfato de potasio (0,61 g, 1,00 mmol) en agua (2,0 ml) a una disolución de ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)-feniltio)nicotínico (205 mg, 0,50 mmol) en metanol (7,5 ml) a 0°C. Dejar calentar la disolución hasta temperatura ambiente y agitar durante 1,5 d. Añadir agua y 2,2 ml de HCl 2,0 M a la mezcla. Extraer la mezcla con EtOAc. Secar, filtrar y concentrar. Recristalizar el residuo en una mezcla de CH_2Cl_2 y hexanos para dar un sólido de color amarillo claro. Purificar el sólido de color amarillo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetona, hexanos, y ácido acético (50:50:1 a 90:10) para dar como resultado el compuesto del título (31 mg, 15%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,01 (s, 3 H), 2,58 (s, 3

ES 2 340 600 T3

H), 5,33 (s, 2 H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,61-7,63 (m, 2 H), 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,81-7,83 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,49 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 424 (M-H, 100%).

Ejemplo 90

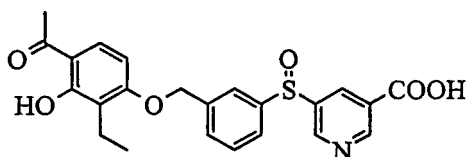
Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)fenilsulfinil)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 89 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico (219 mg, 0,50 mmol) da como resultado el compuesto del título (90 mg, 40%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,50-1,60 (m, 2 H), 2,56 (s, 3H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,57-7,58 (m, 2 H), 7,69 (dt, $J = 1,6, 4,3$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1H), 8,64 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,73 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 452 (M-H, 100%).

Ejemplo 91

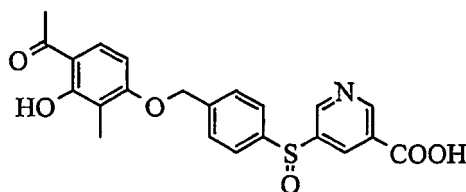
Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfinil)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 89 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotínico (212 mg, 0,50 mmol) da como resultado el compuesto del título (50 mg, 23%): RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,57 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,61-7,63 (m, 2 H), 7,76 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 7,82-7,85 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,48 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 9,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,83 (s, 1 H), 13,83 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 438 (M-H, 100%).

Ejemplo 92

Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfinil)nicotínico



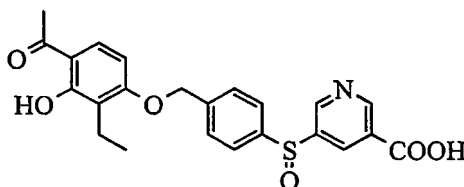
Usando el procedimiento del Ejemplo 89 usando el ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico (205 mg, 0,50 mmol) da como resultado el compuesto del título (100 mg, 47%): RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,04 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H),

ES 2 340 600 T3

7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,50 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 9,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 9,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 424 (M-H, 100%).

5 Ejemplo 93

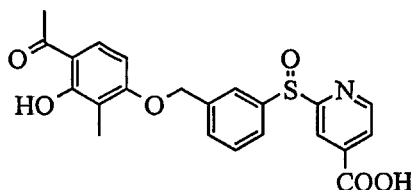
Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfinil)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 89 usando el ácido 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotínico (126 mg, 0,30 mmol) da como resultado el compuesto del título (20 mg, 15%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,62 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 8,50 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 9,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 9,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 12,83 (s, 1 H), 13,82 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 438 (M-H, 100%).

25 Ejemplo 94

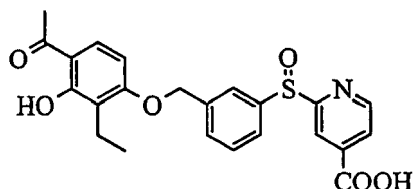
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfinil)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 89 usando el ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metil-1-fenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (130 mg, 0,317 mmol) da como resultado el compuesto del título (40,2 mg, 30%): RMN ^1H (d_6 -acetona) δ 2,10 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 12,89 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 424 (M-H, 100%).

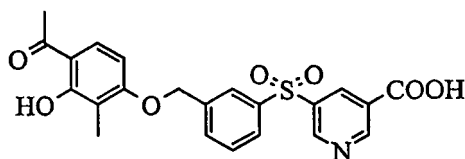
Ejemplo 95

Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfinil)isonicotínico



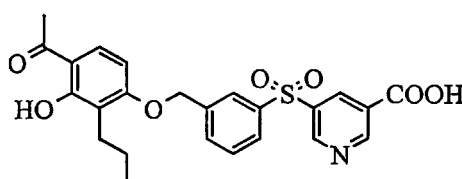
Usando el procedimiento del Ejemplo 89 usando el ácido 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (200 mg, 0,472 mmol) da como resultado el compuesto del título (18 mg, 9%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 438 (M-H, 100%).

Ejemplo 96

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfonil)-nicotínico

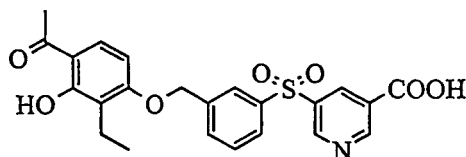
Añadir una disolución 0,5 M de peroximonosulfato de potasio (1,54 g, 2,50 mmol) en agua (5,0 ml) a una disolución del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)-feniltio)nicotínico (205 mg, 0,50 mmol) en metanol (7,5 ml) a temperatura ambiente. Calentar la mezcla de reacción a 40°C durante 3 d. Añadir una disolución 0,5 M de peroximonosulfato de potasio (1,54 g, 2,50 mmol) en agua (5,0 ml) y DMF (10 ml) a la mezcla. Calentar la mezcla a 80°C durante 19 h. Enfriar hasta temperatura ambiente. Añadir agua y 0,50 ml de HCl 2,0 M a la mezcla. Extraer la mezcla con EtOAc. Secar, filtrar y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetona, CH₂Cl₂, y ácido acético (20: 80:1) para dar el compuesto del título (74 mg, 34%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 2,03 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 6,70 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,63 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,35 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 440 (M-H, 100%).

Ejemplo 97

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)fenilsulfonil)nicotínico

Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico (219 mg, 0,50 mmol) da como resultado el compuesto del título (135 mg, 58%): RMN ¹H(CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,52-1,62 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,83 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 12,74 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 468 (M-H, 100%).

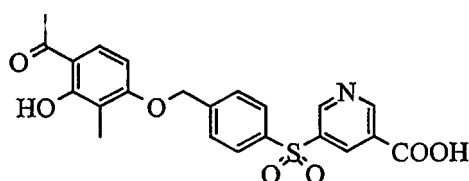
Ejemplo 98

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfonil)nicotínico

Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotínico (212 mg, 0,50 mmol) da como resultado el compuesto del título (130 mg, 57%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,60 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,69 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,62 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1 H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,33 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 454 (M-H, 100%).

Ejemplo 99

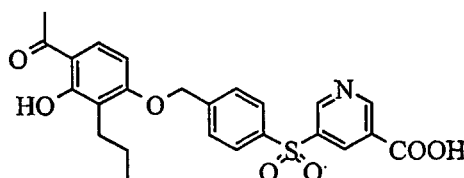
Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfonil)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico (205 mg, 0,50 mmol) da como resultado el compuesto del título (145 mg, 66%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,06 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,63 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 14,01 (s, 1 H); MS (APCT-modo negativo) m/z (intensidad rel): 440 (M-H, 100%).

Ejemplo 100

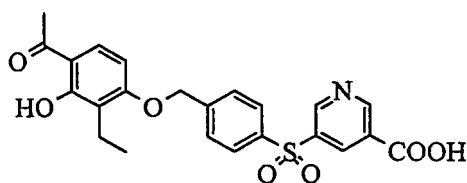
Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)fenilsulfonil)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)nicotínico (75 mg, 0,17 mmol) da como resultado el compuesto del título (46 mg, 57%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,44-1,54 (m, 2H), 2,56 (s, 3 H), 2,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 8,64 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 14,02 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 468 (M-H, 100%).

Ejemplo 101

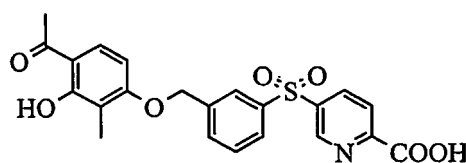
Síntesis del ácido 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfonil)nicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)nicotínico (140 mg, 0,33 mmol) da como resultado el compuesto del título (72 mg, 48%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,63 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,67 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,64 (dd, $J = 2,0, 2,3$ Hz, 1 H), 9,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 14,01 (s, 1 H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 454 (M-H, 100%).

Ejemplo 102

Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfonil)picolínico



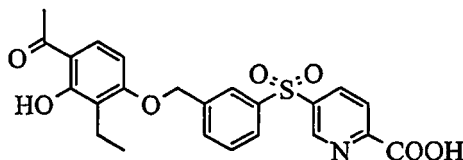
Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)picolínico (250 mg, 0,61 mmol) da como resultado el compuesto del título (57 mg, 21%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,04

ES 2 340 600 T3

(s, 3H), 2,58 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,82 (q, $J = 13,5$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,51 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,85 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 440 (MH, 100%).

5 Ejemplo 103

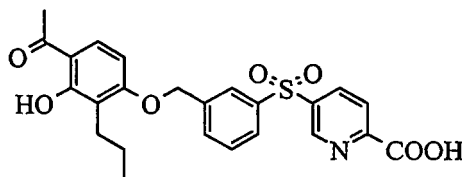
Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfonil)picolínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)picolínico (250 mg, 0,59 mmol) da como resultado el compuesto del título (160 mg, 59%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 10,2$ Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 3H), 8,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 454 (M-H, 100%).

25 Ejemplo 104

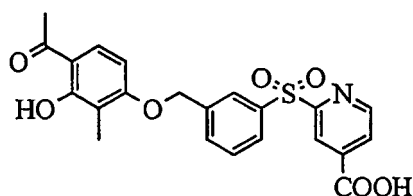
Síntesis del ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)fenilsulfonil)picolínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 5-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)picolínico (250 mg, 0,57 mmol) da como resultado el compuesto del título (170 mg, 63%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (m, 1H); 8,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 9,21 (m, 1H), 12,85 (s, 2H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 468 (M-H, 100%).

Ejemplo 105

Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfonil)isonicotínico

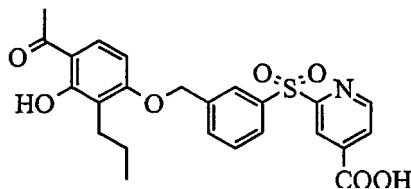


Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (100 mg, 0,244 mmol) da como resultado el compuesto del título (23,0 mg, 24%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,03 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,85 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 440 (M-H, 100%).

ES 2 340 600 T3

Ejemplo 106

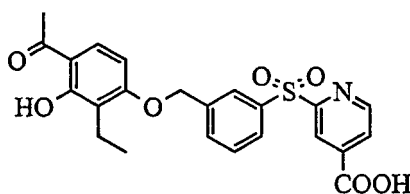
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)fenilsulfonyl)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (200 mg, 0,457 mmol) da como resultado el compuesto del título (87 mg, 41%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,51-1,42 (2, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 469 ?? (M-H, 100%).

Ejemplo 107

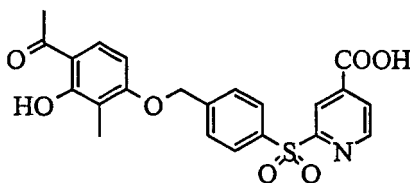
Síntesis del ácido 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfonyl)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 6-(3-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (200 mg, 0,472 mmol) da como resultado el compuesto del título (125 mg, 58%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 454 (M-H, 100%).

Ejemplo 108

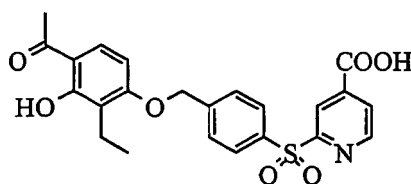
Síntesis del ácido 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)fenilsulfonyl)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (200 mg, 0,488 mmol) da como resultado el compuesto del título (163 mg, 76%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,07 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,09 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 440 (M-H, 100%).

Ejemplo 109

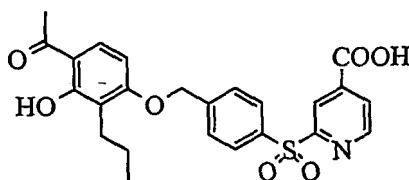
Síntesis del ácido 6-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)fenilsulfonil)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 6-(4-((4-acetil-2-etil-3-hidroxifenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (150 mg, 0,354 mmol) da como resultado el compuesto del título (20 mg, 12%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 9,8$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,68 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,04 (m, 3H), 8,86 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 454 (M-H, 100%).

Ejemplo 110

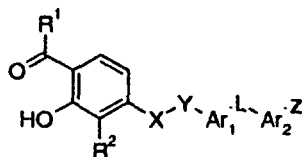
Síntesis del ácido 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)fenilsulfonil)isonicotínico



Usando el procedimiento del Ejemplo 96 usando el ácido 6-(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico (100 mg, 0,229 mmol) da como resultado el compuesto del título (2 mg, 2%): RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,49 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (APCI-modo negativo) m/z (intensidad rel): 468 (M-H, 100%).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

R¹ es alquilo C1-C5;

R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C1-C5, halo y fluoralquilo C1-C3

X se selecciona entre el grupo constituido por O, S(O)_m, y NR³;

Y es alcanodiilo C1-C3;

Ar₁ Ar₂ son independientemente fenileno o piridinodiilo;

L se selecciona entre el grupo constituido por -G-O-J-, -G-S(O)p-J, y -G-N(R⁴)-J;

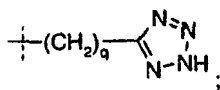
G es un enlace;

J se selecciona independientemente entre el grupo constituido por un enlace y alcanodiilo C1-C3;

R³ es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C5;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C1-C5, C(=O)R³, C(=O)R³, C(=O)NR³R³ y SO₂R³;

Z se selecciona entre el grupo constituido por (CH₂)_n COOH y



m y p son independientemente 0, 1, ó 2;

n y q son 0 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que X es O.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la 2 en el que L es O.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la 2 en el que L es S.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, 2, 3 o la 4 en el que Ar₁ es fenileno.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, 2, 3, 4 o la 5 en el que Ar₂ es piridinodiilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o la 6 en el que Ar₂ se une en la posición 1-4.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o la 6 en el que Ar₂ se une en la posición 1-3.

ES 2 340 600 T3

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o la Reivindicación 8 en el que Ar₁ se une en la posición 1-3 o la posición 1-4.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 en el que R¹ es metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3, 4 y 5-10 en el que

R¹ es metilo o etilo;

R² se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, flúor, cloro, y trifluorometilo;

X es O;

Y es metileno y

L se selecciona entre el grupo constituido por O, S, SO, SO₂ y NH.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por 1-(2-hidroxi-3-metil-4-{4-4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-fenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-3-metil-4-(4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi)-fenil)-etanona y 1-(2-hidroxi-4-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-benciloxi}-3-trifluorometil-fenil)-etanona.

13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es el ácido 6-(3-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil)feniltio)isonicotínico.

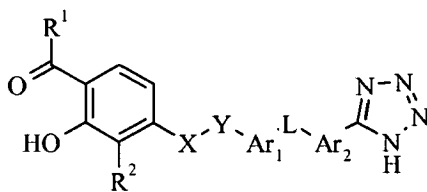
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 para uso como un medicamento.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de la migraña.

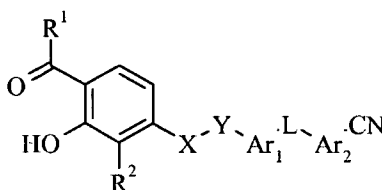
17. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que R¹, R², X, Y, Ar₁, L y Ar₂ se definen como en la Reivindicación 1 comprendiendo la etapa seleccionada entre

(A) para un compuesto de fórmula I en el que Z es tetrazolilo,



I, Z es tetrazolilo

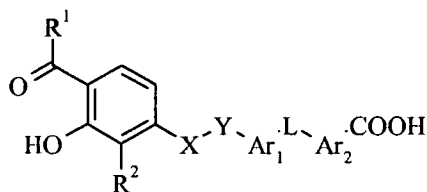
cicloaddición de un compuesto de fórmula II en el que R¹⁰ es ciano con un reactivo de azida



II, R¹⁰ es ciano

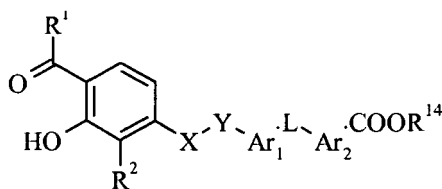
ES 2 340 600 T3

(B) para un compuesto de fórmula I en el que Z es COOH,



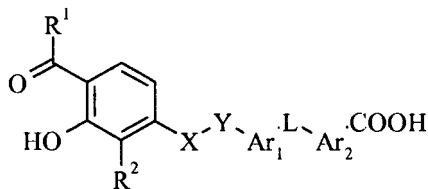
I, Z es COOH

hidrólisis de un compuesto de fórmula II en el que R¹⁰ es COOR¹⁴ y R¹⁴ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C1-C5, fenilo y bencilo;



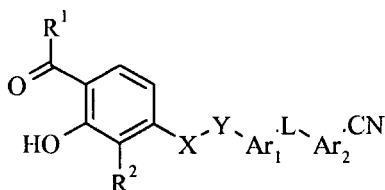
II

(C) para un compuesto de fórmula I en el que Z es COOH,



I, Z es COOH

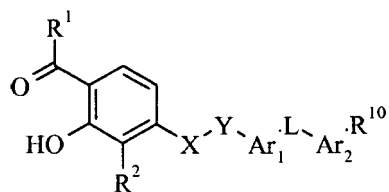
hidrólisis de un compuesto de fórmula II en el que R¹⁰ es ciano; y



II, R¹⁰ es ciano

posteriormente, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene ésta haciendo reaccionar el ácido de fórmula I con una base fisiológicamente aceptable o haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

18. Un compuesto de fórmula II



II

en la que

R¹, R², X, Y, Ar₁, Ar₂ y L se definen como en la Reivindicación 1;

y

R¹⁰ es CN o COOR¹⁴ en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C1-C5, fenilo y bencilo; diferentes de un compuesto seleccionado entre

5-{3-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil]fenoxi}piridina-2-carbonitrilo, 5-[(3-{[3-hidroxi-2-metil-4-(3-metilbutanoil)fenoxi]metil}fenil)amino]-2-metoxibenzoato de etilo, y etil éster del ácido 5-[[6-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil]-2-piridinil]-metoxi]-2-butoxibenzoico.

19. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18 en el que R¹⁴ es metilo.