

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB *sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia*

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad Södertälje Teléfono 46 8 55326000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Jonas Fägerhag, Lanna Li y Eva-Lotte Lindstedt Alstermark

Identificación

Dirección Todos residen en: AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia

Ciudad Mölndal Teléfono 46 8 55326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "NUEVOS COMPUESTOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País SE (32) Fecha 03-12-99 (31) No. Solicitud 9904422-4

SE 03-12-99 9904418-2

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

- 3 JUN. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61 K 31/085

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con ciertos derivados fenalquiloxi-fenil de la fórmula 1 y análogos, a un proceso para preparar dichos compuestos, que tienen utilidad en condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos Traspaso inventores | ☒ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINTENDENCIA V EXPEDIENTE
NIT : 800176089-2 Radicacion : 00001757 00000000 Folios: 181
Fecha (RC): 2000-11-30 16:35:19
Trasite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISIO: DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 72,302
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2000

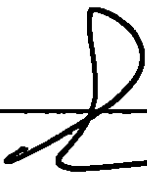
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOBOTA	050-00110-6	3037345	6,156,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 600,000.00
TOTAL :			\$ 600,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

NUEVOS COMPUESTOS

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

La presente invención se relaciona con ciertos derivados fenilquiloxi-fenil de la fórmula 1 y análogos, a un proceso para preparar dichos compuestos, que tienen utilidad en condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

NUEVOS COMPUESTOS

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con derivados de fenalquiloxi-fenil de la fórmula I y análogos, y con un proceso para la preparación de dichos compuestos, que tengan utilidad en condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina, y con métodos para su uso terapéutico y con composiciones farmacéuticas que las contengan.

Antecedentes de la Invención

La resistencia a la Insulina, definida como una sensibilidad reducida a las acciones de la insulina en todo el cuerpo o en tejidos individuales como el músculo esquelético, miocardio, grasa e hígado prevalecen en muchos individuos con o sin diabetes mellitus. El síndrome de resistencia a la insulina, IRS, se refiere a un grupo de manifestaciones incluyendo resistencia a la insulina con acompañamiento de hiperinsulinemia, posible diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central (visceral), dislipidemia observada como niveles fuera de rango de lipoproteína caracterizados por concentraciones elevadas de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y reducidas de HDL (lipoproteínas de alta densidad), la presencia de pequeñas partículas densas de LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad) y fibrinólisis reducida.

Recientes investigaciones epidemiológicas han documentado que los individuos con resistencia a la insulina corren un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, sufriendo notablemente de

infarto al miocardio y embolias. En diabetes mellitus no dependiente a la insulina, estas condiciones relacionadas con aterosclerosis ocasionan hasta el 80% de todas las muertes.

En la medicina clínica actualmente hay alerta limitada sobre la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en IRS y por consiguiente corregir la dislipidemia la cual se considera que ocasiona un progreso acelerado de la aterosclerosis.

Además, no hay en la actualidad ninguna terapia farmacológica disponible para corregir adecuadamente los desórdenes metabólicos asociados con el IRS. Hasta la fecha, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ha sido enfocado en la corrección del control fuera de rango del metabolismo de carbohidratos asociado con la enfermedad. La estimulación de la secreción endógena de insulina por medio de secretagogas, como sulfonilureas, y si es necesario, la administración de insulina exógena son métodos frecuentemente usados para normalizar el azúcar de la sangre, pero esto, si cualquier cosa, aumentará aún mas la resistencia a la insulina y no corregirá las otras manifestaciones de IRS ni reducirá la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Adicionalmente, dicho tratamiento involucra un riesgo significativo de hipoglicemia con las complicaciones asociadas.

Otras estrategias terapéuticas han sido enfocadas en las aberraciones en el metabolismo o absorción de glucosa, incluyendo biguanidas, tal como metformina, o inhibidores de glucosidasa, tal como acarbosa. Aunque estos agentes han sido eficaces hasta cierto grado, su efecto clínico limitado se asocia con efectos laterales.

Una estrategia terapéutica novedosa involucra el uso de agentes sensibilizadores a la insulina, tal como tiazolidindionas las cuales, al menos en parte, suministran sus efectos a través de una acción agonística en los receptores nucleares. La ciglitazona es el prototipo de

A

esta clase. En modelos animales de IRS, estos compuestos parecen corregir la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia asociadas, así como también la hiperglicemia en diabetes mejorando la sensibilidad a la insulina a través de un efecto en el transporte y manipulación de los lípidos, principalmente adipocitos, que conduce a aumentar la acción de la insulina en el músculo esquelético, el tejido del hígado y adiposo.

La ciglitazona así como la tiazolidindionas descritas posteriormente en desarrollo clínico han sido descontinuados por reportes debido a una toxicidad inaceptable o por que muestran potencia inadecuada. Por tanto, existe una necesidad de nuevos y mejores compuestos con propiedades sensibilizadoras.

Otras estrategias terapéuticas han sido enfocadas en las aberraciones en el metabolismo o absorción de glucosa, incluyendo biguanidas, tal como metaformina, o inhibidores de glucosidasa, tal como acarbose. Aunque estos agentes han sido eficaces hasta cierto grado, su efecto clínico limitado se asocia con efectos laterales.

Una estrategia terapéutica novedosa involucra el uso de agentes sensibilizadores a la insulina, tal como tiazolidindionas las cuales, al menos en parte, suministran sus efectos a través de una acción agonística en los receptores nucleares. La ciglitazona es el prototipo de esta clase. En modelos animales de IRS, estos compuestos parecen corregir la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia asociadas, así como también la hiperglicemia en diabetes mejorando la sensibilidad a la insulina a través de un efecto en el transporte y manipulación de los lípidos, principalmente adipocitos, que conduce a aumentar la acción de la insulina en el músculo esquelético, en el hígado y en el tejido adiposo.

Repetido!

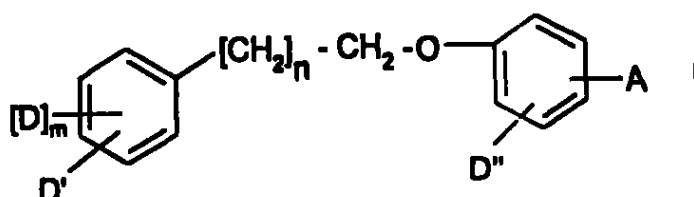
La ciglitazona así como la tiazolidindionas descritas posteriormente en desarrollo clínico han sido discontinuados por reportes debido a una toxicidad inaceptable o por que muestran potencia inadecuada.

Repetido!

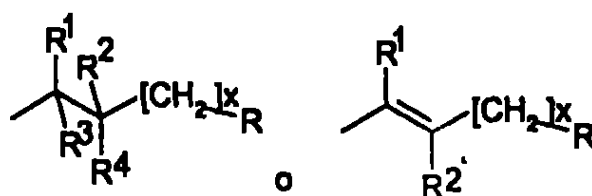
Por lo tanto, existe una necesidad por nuevos y mejores compuestos con propiedades sensibilizadoras de la insulina.

Descripción de la Invención

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I) general



y isómeros y racematos estereo y ópticos del mismo así como también con sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas del mismo, farmacéuticamente aceptables en el que la fórmula A está situada en la posición orto, meta o para y representa



, en donde R es ciano, cuando X es O, y cuando X es 1 entonces R es;

-BR^ao SCOR^a, donde B es O, S, SO o SO₂ (preferiblemente B es O o S), donde R^a representa hidrógeno, alquil, aril o alquilaril (preferiblemente R^a es seleccionado entre hidrógeno, alquil y alquilaril) y donde el grupo alquil, aril o alquilaril es opcionalmente substituido una o más veces por R^b, donde R^b representa alquil, aril, alquilaril, ciano, -NR^cR^c, =O, halógeno, -OH, -SH, -Oalquil, -Oaril, -Oalquilaril, -COR^c, -SR^d, -SOR^d, o -SO₂R^d (preferiblemente R^b es seleccionado entre alquil, aril, alquilaril, ciano, -NH₂, =O, halógeno y -OH), donde R^c representa hidrógeno, alquil, aril o alquilaril y R^d representa alquil, aril o alquilaril;

-BB¹R^a, donde B¹ es O cuando B es S, SO o SO₂, o B¹ es S, SO o SO₂, cuando B es O y donde B y R^a son como se definió arriba;

o alternativamente R es -NR^aR^a, donde cada R^a es el mismo o diferente y donde R^a es como se definió arriba;

R² representa alquil, halógeno (preferiblemente bromo, cloro o yodo), aril, alquilaril, alquenil, alquinil, nitro o ciano y donde el grupo alquil, aril, alquenil, alquilaril y alquinil es opcionalmente substituido por R^b, donde R^b es como se definió arriba;

-BR^a donde B y R^a son como se definió arriba;

-SO₂NR^aR^f, donde R^f representa hidrógeno, alquil, acil, aril o alquilaril y R^a es como se definió arriba;

-SO₂OR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-OCONR^fR^a, donde R^f y R^a son como se definió arriba;

-NR^cCOOR^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;

-NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-CONR^cCR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-NR^cSO₂R^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;

7

$-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{R}^k$, donde R^c y R^a son como se definió arriba y R^k representa hidrógeno, alquil, aril, o alquilaril;

alternativamente R^2 es $-\text{NR}^c\text{R}^a$, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

R^1 , R^3 y R^4 son el mismo o diferente y cada uno representa hidrógeno, alquil, aril, alquenil, alquinil, ciano, halógeno o alquilaril (preferiblemente R^1 , R^3 y R^4 son independientemente seleccionados entre hidrógeno o alquil, idealmente R^1 , R^3 y R^4 son hidrógeno) en donde el grupo alquil, aril, alquenil o alquinil es opcionalmente substituido por R^b ;

n es un entero de 1 a 6 (preferiblemente n es un entero de 1 a 3, idealmente n es 1);

X es un entero 0 o 1 (preferiblemente X es 1);

m es un entero 0 o 1 (preferiblemente m es 1);

D está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D está situado en la posición para) y representa alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, $-\text{CN}$ y NO_2 , donde el grupo alquil, aril, o alquilaril es opcionalmente substituido por R^b ;

$-\text{NR}^c\text{COOR}^a$, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

$-\text{NR}^c\text{COR}^a$, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

$-\text{NR}^c\text{R}^a$, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

$-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

$-\text{NR}^c\text{CONR}^k\text{R}^o$, donde R^a , R^c y R^k son como se definió arriba;

$-\text{NR}^c\text{CSNR}^a\text{R}^k$, donde R^a , R^o y R^k son como se definió arriba;

$-\text{OR}^a$, donde R^a es como se definió arriba;

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$, donde R^d es como se definió arriba;

$-\text{SO}_2\text{R}^d$ donde R^d es como se definió arriba;

$-\text{SOR}^d$, donde R^d es como se definió arriba;

$-\text{SR}^c$, donde R^c es como se definió arriba;

$-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^f$, donde R^f y R^a son como se definió arriba;

$-\text{SO}_2\text{OR}^a$, donde R^a es como se definió arriba;

$-\text{CONR}^c\text{R}^a$, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

$-\text{OCONR}^f\text{R}^a$, donde R^f y R^a son como se definió arriba;

11

8

D' está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D' está situado en la posición orto o meta) y representa hidrógeno, alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂,

-NR'R^b, donde R' y R^b son como se definió arriba;

-OR', donde R' es como se definió arriba;

-OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;

D'' está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D'' está situado en la posición orto o meta) y representa hidrógeno, alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂,

-NR'R^b, donde R' y R^b son como se definió arriba;

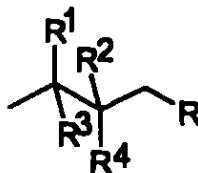
-OR', donde R' es como se definió arriba;

-OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba.

Para facilidad de referencia las definiciones de la fórmula I arriba es de aquí en adelante como se definió en la Categoría A. A menos que se establezca otra cosa las definiciones de los varios sustituyentes son como se definió bajo la Categoría A a lo largo de la presente solicitud.

Los compuestos de la fórmula I son sorprendentemente efectivos en condiciones asociadas con resistencia a la insulina.

Categoría A2: los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula I como se definió arriba en la Categoría A, pero donde A está situado en la posición meta o para (preferiblemente A está situado en la posición para) y representa



en donde R es

-BR^a donde R^a es como se definió arriba;

-SCOR^a donde R^a es como se definió arriba;

-OSO₂R^a, donde R^a es como se definió arriba;

R¹, R³ y R⁴ son el mismo o diferente y cada uno representa hidrógeno, alquil, aril, alquenil, alquinil o ciano, donde el grupo alquil, aril, alquenil o alquinil es opcionalmente substituido por R^b;

R² representa representa alquil, aril, alquenil, ciano o alquinil y donde el grupo alquil, aril, alquenil y alquinil es opcionalmente substituido por R^b; -BR^a;

-OSO₂R^a, donde R^a es como se definió arriba;

-CONR^aR^a, donde R^a y R^a son como se definió arriba;

-NR^cCOOR^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;

-NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-CONR^c donde R^c es como se definió arriba;

n es un entero entre 1 a 2;

m es 1;

D está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D está situado en la posición para) y representa alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂, en donde el grupo alquil es opcionalmente substituido por R^b.

-OR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;

-CONR^aR^f, donde R^a y R^f son como se definió arriba;

-NR^cCOOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-SO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;

-SR^c, donde R^c es como se definió arriba;

-CONR^aR^c, donde R^a y R^c son como se definió arriba;

-NR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

D' está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D' está situado en la posición orto o meta) y representa

10

hidrógeno, alquil, alquilaril, halógeno, -CN o -NO₂;

-OR^h, donde R^h es hidrógeno o alquil;

D'' está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D'' está situado en la posición orto o meta) y representa hidrógeno, alquil, alquilaril, halógeno, -CN o -NO₂;

-OR^f, donde R^f es como se definió arriba.

Categoría A3: los compuestos preferidos adicionales de la presente invención son aquellos como se definió dentro de la Categoría A2, pero donde

A está situado en la posición meta o para (preferiblemente A está situado en la posición para);

R es -OR^a, -SR^a, -SCOR^a o -OSO₂R^a donde R^a es hidrógeno, alquil o alquilaril;

R² es ciano,

-OR^a donde R^a es como se definió arriba;

-NR^cCOR^a donde R^a y R^c son como se definió arriba;

-CONR^cR^a donde R^c y R^a son como se definió arriba;

R¹, R³ y R⁴ son independientemente seleccionados entre hidrógeno o alquil (preferiblemente R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno);

D está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D está situado en la posición para) y representa alquil opcionalmente substituido por R^b o ciano;

-OR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-NR^cCOR^a, donde R^a y R^c son como se definió arriba;

-CONHR^cR^a, donde R^a y R^c son como se definió arriba;

-NR^cCOOR^a, donde R^c, y R^a son como se definió arriba;

-OSO₂R^a, donde R^a es como se definió arriba;

-SO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;

-OCONR^cR^a, donde R^c, y R^a son como se definió arriba;

D' es hidrógeno.

D'' es hidrógeno.

14

14

Categoría A4: otros compuestos preferidos adicionales de la presente invención son aquellos como se definió dentro de Categoría A3, pero en donde

A está situado en la posición para;

R es -OH, -Oalquil o -Oalquilaril;

-SCOR^a donde R^a es como se definió arriba;

-OSO₂R^d donde R^d es como se definió arriba;

R¹ es hidrógeno;

R² es -Oalquil, preferiblemente -Oalquilo inferior;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

n es el entero 1;

D es está situado en la posición para, y representa

-NR^hCOOR^d, donde R^h representa hidrógeno o alquil.

CONR^aR^c donde R^a y R^c son como se definió arriba;

-SO₂R^d donde R^d es como se definió arriba;

-OSO₂R^d donde R^d es como se definió arriba;

-CN;

-OR^a donde R^a es como se definió arriba;

-alquil.

Categoría A5: otros compuestos preferidos adicionales de la invención son aquellos descritos en la Categoría A4, pero en donde

R es

-OR^a donde R^a es como se definió arriba;

R² es -Oalquil, preferiblemente -Oalquilo inferior;

D es

-NR^bCOOR^a, donde R^b y R^a son como se definió arriba;

-CN;

-OSO₂R^d donde R^d es como se definió arriba;

Categoría A5: otros compuestos preferidos adicionales de la invención son aquellos descritos en los ejemplos 1 a 13.

Categoría A6: otros compuestos preferidos adicionales de la presente invención son los compuestos que son uno de los posibles enantiómeros.

"Sal farmacéuticamente aceptable", donde tales sales son posibles, incluye tanto los ácidos farmacéuticamente aceptable como las sales de adición básica. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la fórmula I que es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición ácida con un ácido orgánico o inorgánico o tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maléico; o, por ejemplo una sal de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal metálica alcalina o alcalino térrea tal como una sal de sodio, calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los ésteres hidrolizable in vivo de los compuestos de la fórmula I son sólo un tipo de profármaco de la molécula padre. Otros profármacos de la molécula padre se prevén tal como profármacos de amidas, y pueden prepararse por metodología de rutina que está bien dentro de las capacidades de alguien experto en el arte. Los profármacos del compuesto de la Fórmula I están dentro del alcance de la invención. Varios profármacos son conocidos en el arte. Para ejemplos de tales derivados profármacos, ver.

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology. 42: 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Drugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y
- e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32:692 (1984).

Los ejemplos preferidos de profármacos incluyen ésteres hidrolisables *in vivo* de un compuesto de la fórmula I. Esteres adecuados farmacé ésteres cicloalquil C₅₋₈, ésteres amino cíclicos, ésteres alcoximetil C₁₋₈, por ejemplo metoximetil, ésteres alcaniloximetil C₁₋₈ por ejemplo pivaloiloximetil, ésteres ftalidil, ésteres cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈ alquil C₁₋₈ por ejemplo ésteres 1-ciclohexilcarboniloxietil; 1,3-dioxolen-2-onilmetil por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; y ésteres alcóxicarboniloxietil C₁₋₈ por ejemplo 1-metoxycarboniloxietil donde los grupos alquil, cicloalquil y aminocíclicos son opcionalmente substituidos por, por ejemplo, fenil, heterocíclico, alquil, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, alcoxil, ariloxil o benciloxil, y pueden formarse en un grupo carboxil cualquiera en los compuestos de esta invención.

Deberá entenderse que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como también no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención abarca todas estas formas solvatadas.

Cuando el substituyente OR^a representa un grupo alquilaril, el alquilaril preferido es bencilo.

A lo largo de la especificación y de las reivindicaciones anexas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todos los isómeros y

racematos estereo y ópticos del mismo así como también las mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, donde dichos isómeros y enantiómeros existan, así como también las sales farmacéuticamente aceptable del mismo y los solvatos del mismo tal como por ejemplo hidratos. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, p.e. cromatografía o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden aislarse por separación del racemato por ejemplo por cristalización fraccional, resolución o HPLC. El diastereómero puede aislarse por separación de mezclas del isómero por ejemplo por cristalización fraccional, HPLC o cromatografía flash. Alternativamente los estereoisómeros pueden hacerse por síntesis quiral a partir de materiales de inicio quirales bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención.

Las siguientes definiciones aplicarán a lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas.

A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "alquil" denota un grupo alquil recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo cíclico alquil que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, el alquil siendo substituido o no substituido. El término "alquilo inferior" denota un grupo alquil recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un alquil cíclico que tiene 3 átomos de carbono, el alquil siendo substituido o no substituido. Ejemplos de dicho alquil y alquilo inferior incluyen metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil t-butil y pentil y hexil de cadena recta y ramificada así como también ciclopropil, ciclobutil ciclopentil y ciclohexil. Los grupos alquil preferidos metil, etil, propil, isopropil y butil terciario.

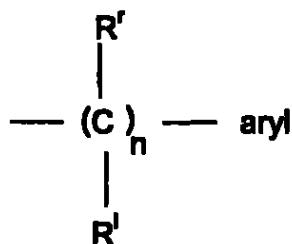
A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquil, donde alquil es como se definió arriba.

A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente flúor.

A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "aril" denota un grupo sustituido o no sustituido fenil, furil, tienil o piridil, o un sistema de anillos de cualquiera de estos grupos, tal como naftil.

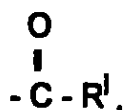
A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "sustituido" denota un grupo alquil o un aril como se definió arriba que es sustituido por uno o más grupos alquil, alcoxi, halógeno, amino, tiol, nitro, hidroxil, acil, aril o ciano.

A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "alquilaril" denota un



en donde n es un entero de 1 a 6 y R' y R' son el mismo o diferente y cada uno representa hidrógeno o un grupo alquil o aril como se definió arriba.

A menos que se establezca o se indique otra cosa, el término "acil" denota un grupo



donde R^I es hidrógeno, alquil, alcoxi, aril y alquilaril como se definió arriba.

A menos que se establezca o se indique otra cosa, los términos "alquenil" y "alquinil" denotan un grupo hidrocarburo no saturado recto o ramificado, sustituido o no sustituido que tiene uno o más enlaces dobles o triples y que tiene un máximo de 6 átomos de carbono, preferiblemente 3 átomos de carbono.

A menos que se establezca o se indique otra cosa el término "grupo protector" denota un grupo protector como se describe en el texto estándar "Protecting groups in Organic Synthesis", 2a Edición (1991) por Greene y Wuts. El grupo protector puede ser también una resina polímero tal como una resina Wang o una resina cloruro 2-clorotritil.

Métodos de Preparación

Los compuestos de la invención pueden ser preparados como se detalla abajo de acuerdo con cualquiera de los siguientes procedimientos. Sin embargo, la invención no está limitada a estos métodos, los compuestos pueden también ser preparados como se describe en la técnica anterior, para compuestos estructuralmente relacionados.

A. Los compuestos de la fórmula I donde R y R² es, donde se define, -OR^d, -SCOR^d, -SR^d, -OSO₂R^d, -NR^oCOR^a, -NR^cCOOR^a, -NR^aCONR^aR^k ó -NR^oSO₂R^d pueden ser preparados por la reacción de un compuesto de la fórmula I donde el grupo R o R² respectivo es, por ejemplo, -OH, -SH ó -NHR^a con un reactivo adecuado, tal como tioato, un haluro de sulfonil, un isocianato, un cloroformato o un reactivo de adición para éter, tal como alquilhaluro o arilhaluro. Las reacciones pueden ser realizadas de acuerdo a métodos conocidos por aquellos hábiles en el arte o como se describe en los ejemplos. Las referencias adecuadas son

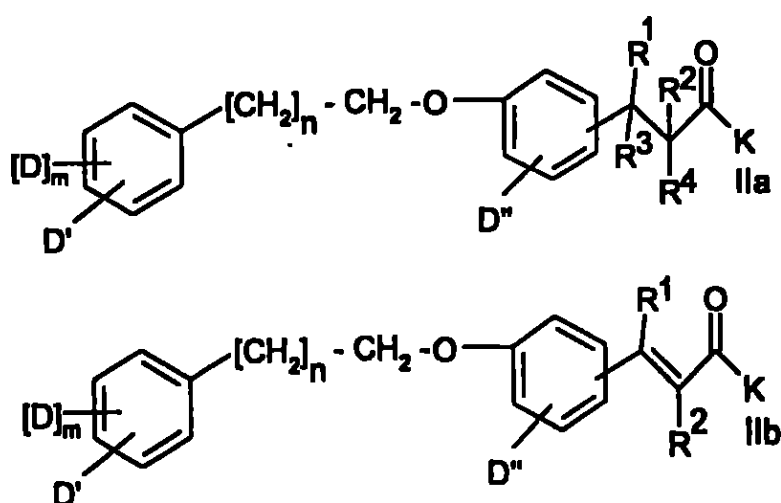
"Comprehensive Organic Transformations" R.C. Larock (VCH Publishers Inc.) 1989, p445-448, para la formación éteres de alquilo o arilo.

"Advanced Organic Chemistry" J. March (4^a Edición), John Wiley & Sons, 407 - 409 para la formación de tioéteres, y 498 - 499 para la formación de sulfonatos, 417 - 418 para la formación de amidas y 411- 413 para la formación de aminas.

B. Los compuestos de la fórmula I donde R y R² es, donde se define, -SR^a o -SCOR^a puede ser preparado por la reacción de un compuesto de la Fórmula I donde el grupo R o R² respectivo es, por ejemplo, -OSO₂R^a con un reactivo adecuado, respectivamente. YSR^a o YSRCOR^a (donde Y es un catión). De manera adecuada, la

reacción puede ser realizada en un solvente inerte, tal como DMF o metanol a temperatura ambiente con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio, LiAlH_4 , DIBAH o borano metilsulfuro.

C. Los compuestos de la Fórmula I, donde X es 1, pueden ser preparados por la reacción de reducción de un compuesto de la Fórmula II,

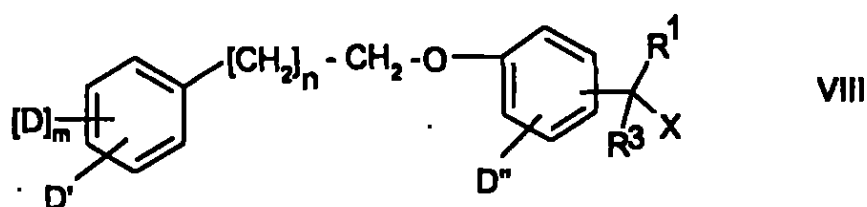


donde, K es $-\text{OR}^a$ o NR^aR^b . La reacción se realiza idealmente en un solvente inerte, tal como THF o metanol e idealmente a temperatura reducida. Agentes de reducción adecuados son aquellos conocidos para reducir grupos carbonil, tal como NaBH_4 , DIBAH, LiAlH_4 .

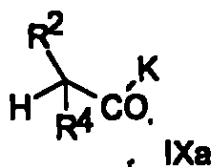
Los compuestos de las Fórmulas IIa y IIb, donde K es $-\text{NR}^a\text{R}^b$ pueden ser preparados a partir de los compuestos respectivos de la fórmula IIA y IIBK donde K es $-\text{OR}^a$. Las reacciones pueden ser realizadas de acuerdo con métodos conocidos por aquellos hábiles en el arte o como se describe en los ejemplos. Las referencias adecuadas se encuentran en Advanced Organic Chemistry J. March (4ª Edición), John Wiley & Sons, 419 - 424.

18

Los compuestos de la fórmula IIa pueden ser preparados por medio de una reacción de alquilación con un compuesto de la fórmula VIII



donde X es un grupo saliente, tal como halógeno, un sulfonato o triflato o un compuesto de la fórmula IXa

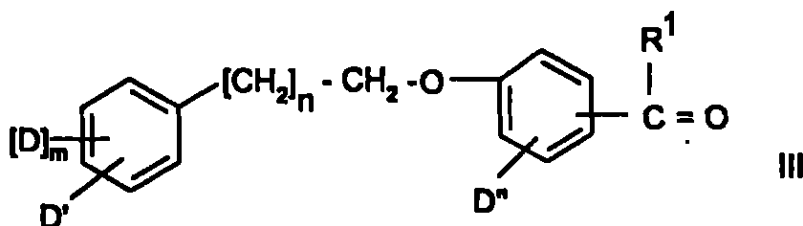


donde D, D', D'', R¹, R², R³, R⁴, m y n, son como se define en la Categoría A y, si se desea, seguido por la remoción de cualquiera de los grupos protectores.

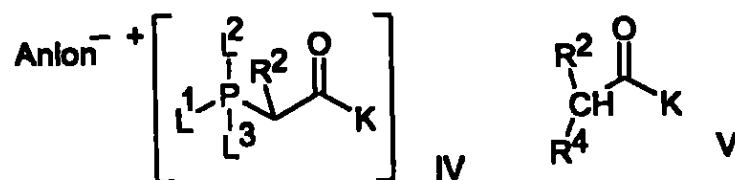
En el paso de alquilación, el compuesto de la Fórmula IXa reacciona con un compuesto de la fórmula VIII en la presencia de una o más bases, tal como carbonato de potasio, cloruro de trietilbencilamonio, hidruro de sodio, LDA, butilitio o LHMDs y en un solvente inerte tal como acetonitrilo, DMF o diclorometano a una temperatura y tiempo adecuado. La reacción puede ser realizada como se describe en los ejemplos o mediante métodos estándar conocidos en la literatura (Synth. Comm 19(788) 1167-1175 (1989)).

C1. Los compuestos de la Fórmula I donde R, D o R² es clano, pueden ser preparados por deshidratación de un compuesto de la Fórmula I donde el grupo R, D o R² respectivo es -CONH₂, tales como compuestos de la Fórmula II donde K es -NH₂. Idealmente, la reacción se realiza con un solvente inerte, tal como DMF o metanol a temperatura ambiente. El reactivo es un agente de deshidratación adecuado tal como anhídrido trifluoroacético. La reacción puede ser realizada de acuerdo a métodos análogos descritos en la literatura tal como, *Synthesis* (1992) Falorni M. et al., 972-976 y *J Org. Chem.* (1996), Heck M-P- et al., 61 (19), 6486.

Los compuestos de la Fórmula II pueden ser preparados por reacciones de condensación, tal como reacciones tipo Knoevenagel o Wittig, de un compuesto aldehído de la Fórmula III



con un compuesto de la Fórmula IV o V



,el anión es preferiblemente un halógeno tal como cloruro o bromuro, en los cuales las fórmulas D, D', D'', m, n, R¹, R² y R⁴ son como se define en la Categoría A, X es 1 y L¹=L²=L³ son fenil o L¹=L² son OR^d (donde R^d es como se define en la Categoría A) y L³ es =O, seguido por la reducción del enlace doble, si es necesario, para formar el compuesto saturado de la fórmula I y la remoción de los grupos protectores.

Cantidades aproximadamente equimolares de reactivos se mezclan en la presencia de una base, tal como acetato de sodio, acetato de piperidina, LDA o *tec* butóxido de potasio para suministrar el compuesto de la fórmula I donde A es una porción no saturada. Este paso puede ser realizado en la presencia de un solvente inerte o en la ausencia del solvente en cuyo caso la temperatura debe ser lo suficientemente alta para ocasionar al menos la fusión parcial de la mezcla de reacción, una dicha temperatura preferida está entre el rango de 100° C a 250° C.

Donde R⁴ no es hidrógeno, pero es necesario para agregar un agente deshidroxilador para retirar el -OH formado en el carbono β. Las condiciones de reacción y reactivos adecuados se describen en Synthetic Communications Smonou I et al., (1988), 18, 833 y en Synthesis Olag G Et al., (1991) 407 y J. Heterocyclic Chemistry Georgiadis, M. P. Et al., (1991) 28 (3), 599-604 y Synth Commun. Majeticj G, et al., (1993), 23 (16), 2331-2335 y Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8(2), 175-178.

Algunas veces es necesario, cuando el R⁴ es H, agregar un agente deshidratador tal como ácido p-toluenosulfónico para lograr la formación del enlace doble. En una reacción típica tal, el material de inicio de la fórmula III y del compuesto de la fórmula IV se combinan en

2

cantidades aproximadamente equimolares y de acceso molar, preferiblemente 1-5 veces, de acetato de sodio anhidro y la mezcla se calienta hasta que se funda, si es necesario, bajo vacío. El compuesto de la IIb puede entonces ser aislado mezclándolo con agua y acetona, seguido por el filtrado del precipitado formado. El producto crudo puede ser purificado, si se desea, p.e. por recristalización o por métodos cromatográficos estándar.

Esta reacción también puede ser realizada convenientemente en un solvente como tolueno en la presencia de acetato de piperidina. La mezcla de la reacción se somete a reflujo en un aparato Dean-Stark para retirar el agua. La solución luego se enfría y el producto olefina se aísla y se purifica mediante métodos estándar.

La reacción también puede ser realizada mezclando el material de inicio y el compuesto de la fórmula V en THF seco, agregando lentamente *tert*-butoxido de potasio a -20° C y apagando la reacción con ácido acético. El producto crudo se aísla y luego se disuelve en tolueno y se somete a reflujo con ácido p-toluenosulfónico en un aparato Dean-Stark para retirar el agua. El producto se aísla y se purifica mediante métodos estándar.

La reacción también puede ser llevada a cabo en la presencia de cloruro de titanio (IV) y piridina en un solvente inerte, tal como cloroformo.

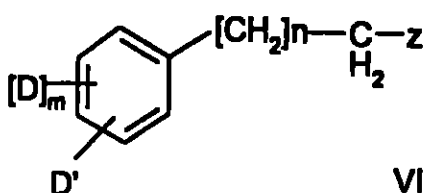
El paso de condensación también puede ser realizado como una reacción tipo Wittig (cf. con un compuesto de la fórmula IV, Comprehensive Organic Synthesis vol 1 p. 755-781 Pergamon Press).

Cantidades aproximadamente equimolares de reactivos III y IV se mezclan en la presencia de una base como tetrametilguanidina o carbonato de potasio en un exceso molar de 1-5 veces. Esta reacción

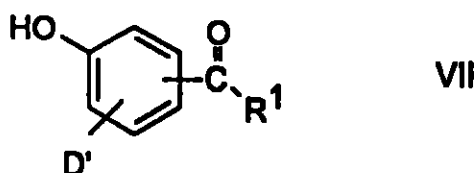
23

puede ser llevada a cabo en la presencia de un solvente inerte como diclorometano o isopropanol a una temperatura adecuada (-10°C a $+60^{\circ}\text{C}$) y durante un tiempo suficiente.

El compuesto de la fórmula III se prepara acoplando un compuesto de la fórmula IV



con un compuesto de la fórmula VII



en las cuales las fórmulas D, D', D'', R¹, m y n son como se define en Categoría A, en, por ejemplo, condiciones de alquilación o mediante una reacción Mitsunobu (Tsunoda, *Tert. Lett* **34**, 1639-42 (1993), seguido cuando sea necesario, por modificaciones de los grupos D como se describe en la sección experimental.

El grupo Z puede ser -OH o un grupo saliente, tal como halógeno, sulfonato o triflato. La reacción de alquilación y la reacción Mitsunobu pueden ser realizadas como se describe abajo o como en la sección experimental.

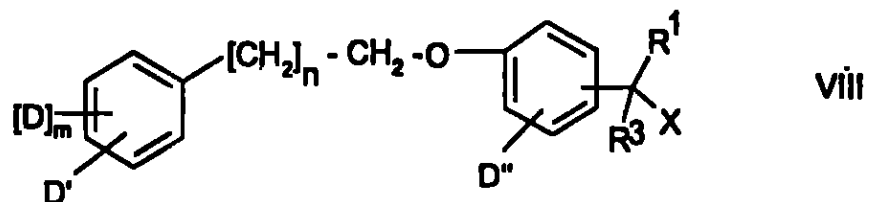
Los compuestos de fórmula IV, V, VI y VII están comercialmente disponibles o pueden ser preparados mediante procedimientos estándar conocidos por cualquiera hábil en el arte a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles o mediante procedimientos análogos descritos en esta solicitud.

D. La reducción de la versión olefina del compuesto de la fórmula I a una versión saturada de un compuesto de la fórmula I puede ser llevada a cabo usando una amplia variedad de métodos de reducción conocidos para reducir enlaces dobles carbono - carbono, tal como hidrogenización catalítica en la presencia de un catalizador apropiado, amalgama de magnesio o sodio en un alcohol menor como metanol, o reactivos de transferencia de hidrógeno como dietil- 2,5- dimetil- 1,4- dihidropiridina- 3,5- dicarboxilato.

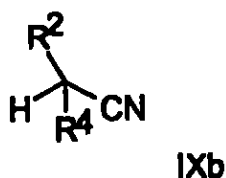
La hidrogenización catalítica puede ser conducida en alcohol, cellosolves, solventes orgánicos polares próticos, éteres, ácidos alifáticos menores y particularmente en metanol, etanol, metoxietanol, dimetilformamida, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, acetato de etilo o ácido acético, usado ya sea solo o en una mezcla. Ejemplos del catalizador usado incluye paladio negro, paladio sobre carbón activado, óxido de paladio o catalizador de Wilkinson. La reacción puede proceder a diferentes temperaturas y presiones dependiendo de la reactividad de la reacción objetivo.

En el caso de la reacción de transferencia de hidrógeno con dietil - 2,5- dimetil- 1,4- dihidropiridina- 3,5- dicarboxilato, cantidades equimolares de reactivos se mezclan y la mezcla se calienta hasta la fusión (140° C - 250° C) bajo una atmósfera inerte o bajo vacío.

E. Los compuestos de la invención de la fórmula I pueden ser preparados por reacción de alquilación con un compuesto de la fórmula VIII



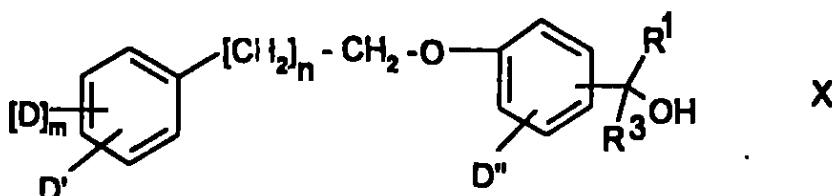
donde X es un grupo saliente, tal como halógeno, un sulfonato o triflato o un compuesto de la fórmula IXB



en la cual las fórmulas D, D', R¹, R², R³, R⁴, n, x y D'', son como se define en categoría A y, si se desea, seguido por la remoción de cualquier grupo protector.

En el paso de alquilación, el compuesto de la Fórmula IX se reacciona con un compuesto de la fórmula VIII en presencia de una o más bases tal como carbonato de potasio, cloruro de trietilbencilamonio, hidruro de sodio, LDA, butilitio o LHMDs y en un solvente inerte tal como acetonitrilo, DMF o diclorometano a una temperatura y tiempo adecuados. La reacción puede ser realizada como se describe en los ejemplos o mediante métodos estándar conocidos en la literatura (Synth Comm, 19(788) 1167-1175 (1989)).

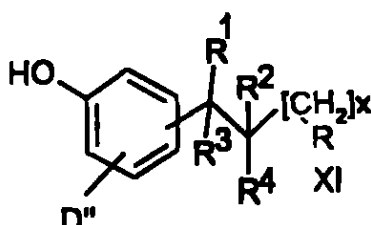
El compuesto de la fórmula VIII puede ser preparado a partir de un alcohol de fórmula X



donde D, D', D'', R¹, R³ y n son como se define en categoría A usando métodos estándar

El compuesto de la Fórmula X puede ser preparado a partir de un compuesto de Fórmula III ya sea por reducción con un agente reductor conocido para convertir el grupo carbonil en un grupo hidroxil tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio o por la reacción con un compuesto organometálico como un organolitio o un reactivo Grignard mediante métodos estándar.

F. Los compuestos de la invención de la Fórmula I pueden ser preparados por la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula XI



en la cual las fórmulas D, D', D'', R¹, R², R³, R⁴, m, n, x y R son como se define en Categoría A, en una reacción similar a la descrita arriba, pueden ser necesarios grupos protectores adicionales.

El compuesto de la Fórmula XI puede ser preparado de acuerdo al método C a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles y compuestos de fórmula IV o V. La reacción se lleva a cabo de

27

acuerdo al procedimiento estándar para una reacción de alquilación o Mitsunobu.

F1. En la reacción de alquilación, el grupo Z saliente del compuesto de fórmula VI puede ser un sulfonato tal como mesilato, nosilato, tosilato o un halógeno tal como bromuro o yoduro. Los compuestos de las Fórmulas VI y XI, en cantidades aproximadamente equimolares o con exceso de uno de los compuestos, se calientan hasta temperatura de reflujo en un solvente inerte, como isopropanol o acetonitrilo, en la presencia de una base como carbonato de potasio o carbonato de cesio.

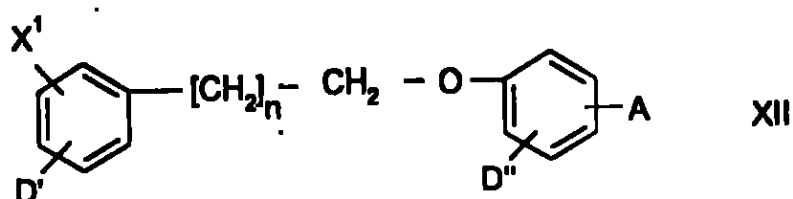
La mezcla se somete a reflujo durante el tiempo necesario, normalmente entre 0.5 h a 24 h, el procedimiento de trabajo usualmente incluye filtrado, para la remoción de la sal sólida, evaporación y extracción con agua y un solvente orgánico tal como diclorometano, acetato de etilo o dietil éter .

El producto crudo se purifica si se desea, p.e. por recristalización o mediante métodos estándar de cromatografía.

F2. La reacción Mitsunobu puede ser llevada a cabo de acuerdo a métodos estándar. En una reacción Mitsunobu típica, un compuesto de la Fórmula VI, donde el grupo F del compuesto de la Fórmula VI es un grupo hidroxil y un compuesto de fórmula XI se mezclan, en cantidades aproximadamente equimolares o con exceso de uno de los compuestos, en un solvente inerte, como cloroformo, diclorometano o THF. Un exceso molar ligero de un azodicarboxilato (1-4 equivalentes) tal como DEAD o ADDP y una fosfina (1-4 equivalentes), como tributilfosfina o trifenilfosfina se agregan y la mezcla de reacción se agita a una temperatura lo suficientemente alta, por ejemplo temperatura ambiente y durante el tiempo suficiente (1-24 horas) para obtener el producto crudo, que puede ser trabajado de acuerdo a

métodos estándar de literatura y si se desea, purificado, p.e. mediante métodos estándar de cromatografía.

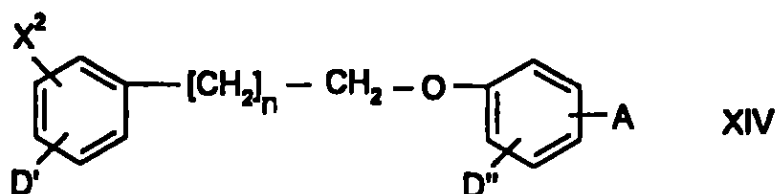
G. Los compuestos de la invención de Fórmula I donde D es $-\text{OSO}_2\text{R}^d$, $-\text{SR}^e$, $-\text{OCONR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{COOR}^g$, $-\text{NR}^e\text{COR}^g$, $-\text{NR}^e\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{CONR}^f\text{R}^k$, $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^d$ y $-\text{NR}^e\text{CSNR}^f\text{R}^k$, donde R^e , R^g , R^d , R^f y R^k son como se define en Categoría A, pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XII



donde D^1 , D^2 , n y A son como se define en Categoría A y $\text{X}^1 = \text{OH}$, $-\text{SH}$ o $-\text{NR}^e\text{H}$, con un reactivo adecuado, como sulfonylhaluro, isocianato, acilhaluro, cloroformato, anhídrido o alquilhaluro en un solvente inerte como diclorometano o tolueno y cuando sea necesario, en la presencia de una base, como trietilamina o piridina y eventualmente seguido por la remoción de los grupos protectores.

La reacción puede ser llevada a cabo de acuerdo a métodos conocidos por aquellos hábiles en el arte.

H. Los compuestos de la invención de la Fórmula I donde D es $-\text{SO}_2\text{R}^d$ o $-\text{SOR}^d$, donde R^d es como se define en Categoría A, pueden ser preparados oxidando un compuesto de la fórmula XIV



donde $D'D''$, n y A son como se define en Categoría A y X^2 es $-SOR^d$ o $-SR^d$, donde R^d es como se define en Categoría A, con agentes oxidantes tal como ácido m-cloroperoxibenzóico o peróxido de hidrógeno en un solvente inerte tal como diclorometano eventualmente seguido por la remoción de los grupos protectores.

Los compuestos de la Fórmula XIV donde R contiene un grupo $-S$ o $-SO$ no deben ser usados a menos que la oxidación de dichos grupos sea requerida.

Las reacciones pueden ser llevadas a cabo de acuerdo a procedimientos estándar o como se describe en la sección experimental.

Los compuestos de la invención pueden ser aislados de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Las personas hábiles en el arte notarán que para obtener los compuestos de la invención de una manera alternativa y en ocasiones más conveniente, los pasos individuales mencionados anteriormente pueden ser realizados en un orden diferente y/o las reacciones individuales pueden ser realizadas en una etapa diferente dentro de la ruta global (p.e. se pueden realizar transformaciones químicas en diferentes intermedios a aquellos asociados aquí anteriormente, con una reacción particular).

En cualquiera de los procedimientos anteriores para la preparación A-H, donde sea necesario, hidroxí, grupos amino u otros grupos reactivos pueden ser protegidos usando un grupo protector, como se describe en el texto estándar "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Edición (1991) por Greene y Wuts. El grupo protector

también puede ser una resina, como resina Wang o resina 2-clorotritil cloruro. La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos anteriormente. Los grupos protectores pueden ser retirados de acuerdo a técnicas bien conocidas por aquellos hábiles en el arte.

La expresión "solvente inerte" se refiere a un solvente que no reaccione con los materiales iniciales, los reactivos, los intermedios o los productos de una manera que afecte adversamente el resultado del producto deseado.

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la invención normalmente serán administrados por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras formas inyectables, bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o ruta nasal y/o vía inhalación, en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan el ingrediente activo ya sea como un ácido libre o una sal de adición orgánica o inorgánica, farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del desorden y del paciente a ser tratado y la ruta de administración, las composiciones pueden ser administradas en dosis variables.

Los compuestos de la invención también pueden ser combinados con otros agentes terapéuticos que sean útiles para el tratamiento de los desórdenes asociados con el desarrollo y progreso de la aterosclerosis tal como la hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad. Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos

son de aproximadamente 0.001-10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0.01 - 1 mg/kg de peso corporal.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, también se suministra una formulación farmacéutica incluyendo cualquiera de los compuestos de la invención o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en mezcla con adyuvantes, diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

Propiedades Farmacológicas

Los presentes compuestos de la fórmula (I) son útiles para la profilaxis y/o tratamiento de condiciones clínicas asociadas con la sensibilidad reducida a la insulina (resistencia a la insulina) y los desórdenes metabólicos asociados. Estas condiciones clínicas incluirán, pero no estarán limitadas a, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperinsulemia, hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia que aparece característicamente con la resistencia a la insulina. Esta dislipidemia, también conocida como el perfil de lipoproteína aterogénica, fenotipo B, se caracteriza por niveles de ácidos grasos no esterificados moderadamente elevados, elevados de partículas ricas en triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), bajos de partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol y la presencia de partículas pequeñas, densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos reduzca la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada con aterosclerosis. Estas condiciones de enfermedad cardiovascular incluyen macro angiopatías que ocasionan infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica en las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizante a la insulina, los compuestos de la fórmula I también

32

deben prevenir o retardar el desarrollo de diabetes tipo 2 y por consiguiente reducir el progreso de las condiciones clínicas asociadas con hiperglicemia crónica en diabetes tipo I tal como las micro angiopatías que ocasionan enfermedad renal, daños en la retina y enfermedad vascular periférica de las porciones inferiores. Adicionalmente, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de varias condiciones fuera del sistema cardiovascular asociadas con la resistencia a la insulina como síndrome policístico de ovario.

Ejemplos de Trabajo

Las mediciones RMN ^1H y RMN ^{13}C fueron realizadas en un espectrómetro Varian Mercury 300 o Varian UNITY plus 400, 500 ó 600, funcionando en frecuencias ^1H de 300, 400, 500 y 600 MHz respectivamente y a frecuencias ^{13}C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente. Las mediciones se realizaron usando la escala delta (δ).

A menos que se indique lo contrario, los cambios químicos se dan en ppm con el solvente como estándar interno.

Abreviaciones

IRS	síndrome de resistencia a la insulina
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	hexametildisilamina de litio
DMF	dimetilformamida
DEAD	diethyl azodicarboxilato
ADDP	azodicarbonil dipiperidina
EDC	1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
HBTU	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N',-tetrametiluronio

	Hexafluorofosfato
TBTU	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N',-tetrametiluronio
	Tetrafluoroborato
PyBop	Benzotriazola-1-il-oxi-tris-pirolidino-fosfonio
	hexafluorofosfato
TEA	Trietilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
TLC	Cromatografía de capa delgada
THF	Tetrahidrofurano
HO-Su	N-hidroxi succinimida
Pd/C	paladio sobre carbón
HOBt·H ₂ O	1-hidroxibenzotriazol-hidrato
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DMSO	dimetil sulfóxido
t	tripleto
s	singleto
d	doblete
q	cuarteto
quint	quinteto
m	multiplete
br	amplio
bs	singleto amplio
dm	doblet de multiplete
bt	tripleto amplio
dd	doblete de doblete

Ejemplo 1**3-[4-(2-(4-Cianofenil)etoxi)fenil]-2-etoxipropanol**

Etil 3-[4-(2-(4-cianofenil)etoxi)fenil]-2-etoxipropanoato (0.666 g, 1.81 mmol) se disolvió en THF seco (13 ml) y metanol, (0.5 ml) y se enfrió a -10°C - -20°C. Se agregó borohidruro de sodio (0.119 g, 3.14 mmol). Después de agitación por 6 horas la temperatura se elevó a temperatura ambiente. Después de agitación por otras 25 horas se agregó agua, el producto se extrajo con dietileter, se lavó con agua y se secó (sulfato de sodio). Evaporación *in vacuo* del solvente dio 0.573 g (rendimiento al 97 %) del producto deseado.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): 1.18 (t, 3H, J=7 Hz), 2.07 (bs 1 OH), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 3.14 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.4-3.46 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 4H), 4.18 (t, 2H, J=6.6 Hz), 6.8 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 7.11 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 7.4 (dm, 2H, J=8.1 Hz, no resuelto), 7.60 (dm, 2H, J=8.1 Hz, no resuelto).

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃): 15.4, 35.8, 36.4, 63.5, 65.1, 67.6, 81.0, 110.3, 114.4, 118.8, 129.7, 130.3, 130.6, 132.1, 144.2, 156.9.

Material de inicio**(a) Etil 3-[4-(2-(4-cianofenil)etoxi)fenil]-2-etoxipropanoato**

Etil 2-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propanoato, descrito en el Ejemplo 3(b) (6.62 g; 27.78 mmol) y alcohol p-cianofenil (2.73 g; 18.52 mmol) se mezclaron en diclorometano (85 ml). Se agregó ADDP (7.01 g; 27.78 mmol) seguido por adición de trifenilfosfina (5.83 g; 22.23 mmol). La reacción se interrumpió después de 2 horas. Óxido de trifenilfosfina se formó en la reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se

25

purificó por cromatografía en sílica gel usando primero diclorometano y luego eter de petróleo:diel eter como eluyentes produciendo una mezcla del producto y el material de inicio que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio (1 N). La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó para dar 4.23 g (rendimiento al 62 %) del producto deseado.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): 1.16 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.14 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 4H), 6.8 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 7.15 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 7.4 (dm, 2H, J=8.3 Hz, no resuelto), 7.60 (dm, 2H, J=8.3 Hz, no resuelto).

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃): 14.1, 15.0, 35.8, 38.4, 60.7, 66.1, 67.5, 80.2, 110.3, 114.2, 118.8, 129.66, 129.74, 130.4, 132.1, 144.2, 157.2, 172.4

Ejemplo 2

2-Etoxi-3-{3-[3-(4-metilsulfonil oxifenil)propoxi]fenil}propanol

El compuesto se sintetizó por un método análogo al Ejemplo 1 usando etil 2- etoxi-3-{3-[3-(4-metilsulfoniloxifenil) propoxi]fenil} propanoato (0.642 g, 1.42 mmol) y borohidruro de sodio (93.26 mg, 2.47 mmol). La reacción se apagó después de 28 horas para dar 0.574 g (rendimiento al 99 %) del producto deseado.

RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃): 1.23 (t, 3H, J=7.0 Hz), 2.02(bt, 1 OH, J=6.2 Hz), 2.13 (qvint, 2H, J=6.9 Hz), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.46-3.70 (m, 5H), 4.0 (t, 2H, J=6.1 Hz), 6.77-6.81 (m, 2H), 6.84 (dm, 1H, J=7.8 Hz, no resuelto), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H)

36

RMN-¹³C (125 MHz; CDCl₃): 15.5, 30.8, 31.6, 37.2, 37.5, 63.7, 65.2, 66.5, 80.9, 112.2, 115.7, 121.8, 121.9, 129.4, 130.0, 139.8, 141.0, 147.4, 158.9

Material de inicio

(a) ester etil de ácido 3-(3-Benciloxifenil)-2-etoxiacrílico

Tetrametilguanidina (6.5 g; 56.6 mmol) se agregó lentamente a una solución de 3- benciloxibenzaldehído (11.7 g; 55 mmol) y cloruro de (1,2-dietoxi-9-oxoetil) (trifenil) fosfonio (20.1 g; 46.8 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche el solvente se evaporó *in vacuo*. Se agregó dietil eter y el material insoluble se filtró. El filtrado se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel usando THF (0.5 %) en diclorometano como eluyente. El aldehído remanente se removió por agitación con bisulfito de sodio en agua y dietil eter por 2 días. Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó *in vacuo* para dar 10.5 g (rendimiento al 69 %) del producto deseado.

RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 1.4 (m, 6H), 4.02 (q, 2H), 4.3 2 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.97 (no resuelto, 2H), 7.3-7.5 (m, 7H), 7.7 (no resuelto, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; CDCl₃): 14.3, 15.6, 61.2, 67.7, 69.9, 115.6, 116.1, 123.2, 123.7, 127.4, 128.0, 128.6, 129.4, 135.0, 137.0, 144.9, 158.8, 164.6.

(b) Etil 2-etoxi-3-(3-hidroxifenil)propanoato

El compuesto (a) (10.4 g; 31.8 mmol) se hidrogenó a presión atmosférica en acetato de etilo usando Pd/C (seco, 10 %) como catalizador. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el solvente se evaporó *in vacuo*. El material de inicio no se había consumido completamente, por lo tanto se repitió la hidrogenación para dar 7 g (rendimiento al 92 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 1.15 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.15 (q, 2H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; CDCl_3): 14.1, 15.0, 39.2, 61.2, 66.4, 80.2, 113.9, 116.5, 121.2, 129.4, 137.2, 138.5, 156.0.

(c) 3-(4-Metilsulfoniloxifenil) propil metano sulfonato

3-(4-Metilsulfoniloxifenil) propilmetano sulfonato se sintetizó usando el mismo método como en el Ejemplo 8 a partir de 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 2.1 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 31.7, 32.1, 38.4, 38.5, 69.8, 123.2, 131.1, 140.9, 148.7.

(d) Etil 2-etoxi-3-{3-[3-(4-metilsulfoniloxi fenil)propoxi]fenil}propanoato

El compuesto (c) (1.905 g; 6.18 mmol) se disolvió en acetonitrilo (13 ml) y se agregó por gotas a una mezcla de etil 2-etoxi-3-(3-

hidroxifenil)-propanoato (1.47 g; 6.18 mmol) y carbonato de potasio (2.56 g; 18.54 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se sometió a reflujo por 5 horas, luego el solvente se evaporó *in vacuo* y se agregó agua. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*.

Purificación por cromatografía en sílica gel usando dietil eter / eter de petróleo (gradiente 33 % a 100 % dietil eter) dio 1.80 g (rendimiento al 65 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.24 (t, 3H, J=7.3 Hz), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.97-3.01, (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.96 (t, 2H, J=6 Hz), 4.0-4.05 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 6.74-6.87 (m, 3H), 7.17- 7.24 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 14.2, 15.0, 30.7, 31.6, 37.2, 39.4, 60.8, 66.2, 66.5, 80.1, 112.8, 115.6, 121.8, 121.9, 129.2, 130.0, 138.8, 141.0, 147.4, 158.8, 172.4.

Ejemplo 3

3-(4-[2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino fenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropanol

El compuesto se sintetizó por un método análogo al Ejemplo 1 usando etil 3- {4-[2-(4-*terc*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato (0.994 g, 2.172 mmol) y borohidruro de sodio (0.164 g, 4.34 mmol). La reacción se apagó después de 21 horas y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con sulfuro de sodio y salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel usando heptano:acetato de etilo (gradiente 2:1 a 1:2) como eluyentes para dar 0.5 g (rendimiento al 55 %) del producto deseado.

39

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.19 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.53 (s, 9H), 1.98 (dd, 1 OH, $J=5.4$ Hz y 7.3 Hz), 2.68 (dd, 1H, $J=7$ Hz y 13.7 Hz), 2.82 (dd, 1H, $J=5.9$ Hz y 13.7 Hz), 3.04 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.48-3.65 (m, 4H), 4.12 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.46 (bs, 1 NH), 6.82 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.10 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.21 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.31 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CD_3OD): 15.8, 28.7, 36.1, 37.8, 64.3, 66.4, 69.9, 80.7, 83.1, 115.4, 120.1, 130.3, 131.4, 132.1, 134.2, 138.8, 155.4, 158.8.

Material de inicio

(a) ester etil de ácido 3-(4-Benciloxifenil)-2-etoxiacrílico

Tetrametilguanidina (42.3 g; 0.37 mol) se agregó lentamente a una solución de 4- benciloxibenzaldehído (75.6 g; 0.36 mol) y cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil) (trifenil)fosfonio (130.7 g; 0.304 mol) disuelto en cloroformo (800 ml) a 0°C . Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en dietil eter, el material insoluble se filtró y el filtrado se lavó con bicarbonato de sodio y se secó (sulfato de magnesio). El procedimiento se repitió una vez y después el producto crudo se agitó durante la noche con una solución de agua saturada de bisulfito de sodio. El material sólido se filtró, el producto se extrajo con dietil eter, se secó (sulfato de magnesio) y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 85 g (rendimiento al 73 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 1.35 (M, 6H), 4.0 (q, 2H), 4.3 (q, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.95 (s+m no resuelto, 1+3H), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.75 (d, 2H).

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): d 14.4, 15.6, 61.0, 67.5, 70.0, 114.8, 124.0, 126.7, 127.5, 128.1, 128.6, 131.7, 136.7, 143.1, 159.2, 165.0

(b) Etil 2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato

El compuesto (a) (62 g; 0.19 mol) se hidrogenó en acetato de etilo (400 ml) a presión atmosférica usando Pd/C (10 %) como catalizador. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó *in vacuo* para dar 45.6 g (rendimiento al 100 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (600 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 2.95 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.0 (t, 1H, J=6.6 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 5.97 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, J=8.5 Hz, no resuelto), 7.08 (dm, 2H, J=8.5 Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 14.0, 14.8, 38.3, 61.0, 66.1, 80.3, 15.1, 128.2, 130.3, 154.8, 173.0

(c) ester terc-butil de ácido 4-(2-Hidroxietil)fenilcarbámico

Di-terc-butil dicarbonato (7.95 g; 36 mmol) se agregó a una mezcla de alcohol p-aminofenetil (5 g; 36 mmol) en THF a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 8 g (rendimiento al 94 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): 1,5 (s, 9H), 2,65 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 4,6 (s, br, 1 OH), 7,1 (no resuelto, 2H), 7,35 (no resuelto, 2H), 9,1 (s, 1 NH).

RMN- ^{13}C (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): 28.3, 38.6, 62.5, 78.9, 118.3, 129.1, 133.2, 136.6, 153.0.

41

(d) Etil 3-{4-[2-(4-~~terc~~-butoxicarbonilaminofenil) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

El compuesto (c) (1.03 g; 4.34 mmol) y (b) (1.03 g; 4.34 mmol) se disolvieron en diclorometano bajo argón a temperatura ambiente. Se agregó azodicarbonil dipiperidina (1.65 g; 6.5 mmol) y después trifenilfosfina (1.37 g; 5.2 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 6 horas el solvente se evaporó *in vacuo*. Purificación por cromatografía en sílica gel usando heptano:acetato de etilo (2:1) como eluyente dio 1.78 g (rendimiento al 89%) del producto deseado.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 1.53 (s, 9H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.95-4.0 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, J=7.1 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 6.60 (s, 1NH), 6.81 (dm, 2H, J=8.3 Hz, no resuelto), 7.15 (dm, 2H, J=8.3 Hz, no resuelto), 7.20 (dm, 2H, J=8.3 Hz, no resuelto), 7.31 (dm, 2H, J=8.3 Hz, no resuelto).

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃): 14.1, 15.0, 28.3, 35.0, 38.4, 60.7, 66.1, 68.6, 80.26, 80.32, 114.3, 118.7, 128.2, 129.4, 130.3, 132.8, 136.7, 152.8, 157.5, 172.4.

Ejemplo 3a

3-{4-[2-(4-~~terc~~-Butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(2R)-2-etoxipropanol

El racemato del Ejemplo 3 se separó usando HPLC quiral preparativa (Quiralpak AD 250x50 mm) usando heptano e isopropanol (1:1) como fase móvil produciendo el producto deseado como un enantiómero puro.

A2

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 1.19 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 2.30 (-OH), 2.64-2.88 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.38-3.70 (m, 5H), 4.12 (t, 2H), 6.72 (-NH), 6.83 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.33 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (75 MHz; CDCl_3): 15.9, 28.7, 30.1, 35.5, 36.9, 64.0, 65.6, 69.1, 80.7, 81.6, 114.8, 119.1, 129.7, 130.5, 133.1, 137.1, 157.6

Ejemplo 3b

3-[4-[2-(4-*tert*-Butoxycarbonilamino fenil)etoxilfenil]-(2S)-2-etoxipropanol

El racemato de Ejemplo 3 se separó usando HPLC quiral preparativa (Quiralpak AD 250x50 mm) usando heptano e isopropanol (1:1) como fase móvil produciendo el producto deseado como un enantiómero puro.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 1.19 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 2.30 (-OH), 2.64-2.88 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.38-3.70 (m, 5H), 4.12 (t, 2H), 6.72 (-NH), 6.83 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.33 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (75 MHz; CDCl_3): 15.9, 28.7, 30.1, 35.5, 36.9, 64.0, 65.6, 69.1, 80.7, 81.6, 119.1, 129.7, 130.5, 133.1, 137.1, 157.6 14.8,

Ejemplo 4

3-[4-(2-[4-*tert*-Butoxycarbonilamino fenil]etoxi)fenil]-2-etoxipropil metanosulfonato

El Ejemplo 3 (0.81 g, 2.0 mmol) se disolvió en seco THF (10 ml) y se enfrió a -20°C . Trietilamina (0.24 g, 2.4 mmol) se agregó por gotas a la mezcla y después de 10 minutos de agitación se agregó cloruro de metanosulfonil (0.27 g, 2.4 mmol). Después de 4 horas se chequeó con

HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó ácido clorhídrico (5 ml), el THF se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó produciendo 1.0 g (99 %de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.15 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.77 (m, 2H), 2.99-3.04 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 1H), 4.03-4.25 (m, 4H), 6.66 (-NH), 6.81 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.30 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.6, 28.6, 35.4, 36.8, 37.8, 66.0, 69.0, 70.9, 78.6, 114.9, 119.1, 129.4, 129.7, 130.6, 133.1, 137.1, 157.9

Ejemplo 4a

3-[4-(2-[4-*tert*-Butoxicarbonilamino fenil]etoxi)fenil]-(2S)-etoxopropil metanosulfonato

El compuesto se sintetizó por un método análogo al usado en el Ejemplo 4 empleando el Ejemplo 3b (1.27 g, 99% de rendimiento).

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 5H), 3.47-3.63 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.05-4.28 (m, 5H), 6.46 (-NH), 6.83 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), -7.31 (d, 2H).

Ejemplo 5

S-[3-[4-([4-*tert*-Butoxicarbonilamino fenil]etoxi)fenil]-2-etoxipropil]etanotioato

44

El Ejemplo 4 (0.7 g, 1.4 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y se agregó etanotioato de cesio (1.0 g, 2.5 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente 48 horas se chequeó usando HPLC que el material de inicio estuviera consumido. Se agregó agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó produciendo 0.57 g (84% de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.10 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.92- 3.08 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.60 (-NH), 6.80 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.6, 28.6, 30.5, 30.8, 33.1, 35.4, 39.7, 65.7, 69.0, 79.6, 114.6, 114.8, 119.0, 129.7, 130.4, 130.6, 130.7, 133.1, 137.0, 153.1, 157.6

Ejemplo 6

tert-Butil N-(4-2-[4(2-etoxi-3-mercaptopropil)fenoxi]etilfenil)carbamato

El Ejemplo 5 (0.32 g, 0.66 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió a 0°C y se agregó carbonato de potasio anhidro (0.11 g, 0.86 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó agua, metanol se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó.

Purificación del producto crudo con HPLC preparativa (Kromasil C8, 7 μm , 50x250 mm) usando acetonitrilo (80 %) en buffer de acetato de amonio (pH 7) como fase móvil lave 0.16 g (52% de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.15 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 2.73-2.88 (m, 4H), 3.01-3.08 (t, 2H), 3.40-3.72 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.56 (-NH), 6.83 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.33 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.7, 28.6, 35.4, 39.2, 43.7, 65.6, 69.0, 79.7, 80.7, 114.7, 119.1, 129.8, 130.6, 130.7, 133.2, 137.1, 153.1, 157.6

Ejemplo 7

terc-Butil N-[4-(2-(4-[(2S)-2-etoxi-3-(etiltio)propil]fenoxi)etil)fenil]carbamato

El Ejemplo 4a (0.32 g, 0.62 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se agregó sodiotioetóxido (0.21 g, 2.49 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 26 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó agua, el metanol se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Purificación del producto crudo con HPLC preparativa (Kromasil C8, 7 μm , 50x250 mm) usando acetonitrilo (70-100 %) en bufer de acetato de amonio (pH 7) como fase móvil dio 0.17 g (57% de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.18 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.53 (-NH), 6.85 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.2, 15.8, 27.2, 28.7, 35.5, 35.8, 39.5, 65.6, 69.1, 81.1, 114.7, 119.1, 129.8, 130.7, 131.0, 133.2, 137.1, 157.6

48

Ejemplo 8**2-Etoxi-3-[4-(2-{4-metilsulfoniloxi fenil}etoxi)fenil]-1-hidroxiopropano**

Etil 2-etoxi-3-[4-(2-{4-(metilsulfoniloxifenil} etoxi)fenil]propanoato (1.1 g; 2.5 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a -78°C se agregó por gotas DIBAL-H (1M; 5.8 ml; 5.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 0.5 horas después de que se dejó alcanzar temperatura ambiente, después de 2 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. La mezcla de reacción se enfrió a -40°C y se apagó con ácido sulfúrico (2%, 5 ml). Se agregó ácido clorhídrico (2M, 10 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó con hidrógenocarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciendo 0.97 g (98 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H), 2.10 (OH), 2.64-2.71 (m, 1 H), 2.77-2.84 (m, 1 H), 3.08 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.38-3.63 (m, 5H), 4.14 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.22 (d, 3.08 (t, 2H), 3.1 1 2H), 7.33 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.5, 35.1, 36.4, 37.2, 63.6, 65.1, 68.1, 81.0, 114.4, 121.9, 130.3, 130.4, 130.5, 137.9, 147.8, 157.1

Material de inicio**(a) 2-(4-Metilsulfoniloxifenil) etilmetano sulfonato**

Alcohol 4-Hidroxifenetil (15 g; 0.108 mol) se disolvió en diclorometano, se agregó trietilamina (27.3 g; 0.27 mol) seguido por

47

adición de una solución de cloruro de metanosulfonil (27.2 g; 0.239 mol) en diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente y seguido por TLC. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se lavó con agua, las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó *in vacuo* para dar 28 g (rendimiento al 88%) del producto deseado.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): 2.85 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.2 (dm, 2H), 7.25 (dm, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃): 34.8, 37.3, 69.6, 122.2, 130.5, 135.8, 148.1

(b) 4-[2-(4-Formilfenoxi)etil]fenil metano sulfonato

El compuesto (a) (30 g; 0.102 mol) se disolvió en acetonitrilo y lentamente se agregó a una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (31.1 g; 0.255 mol) y carbonato de potasio (41.46 g; 0.3 mol) en acetonitrilo y se sometió a reflujo hasta que (a) estuviera consumido. Las sales se filtraron, el solvente se evaporó *in vacuo*, y se agregó diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se evaporó. Purificación por cromatografía en sílica gel usando diclorometano como eluyente dio 21.6 g (rendimiento al 66 %) del producto deseado.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): 3.05-3.15 (t, 2H; s, 3H), 4.2 (t, 2H), 6.95 (dm, 2H), 7.2 (dm, 2H), 7.3 (dm, 2H), 7.8 (dm, 2H), 9.8 (s, 1H)

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃): 37.3, 38.3, 63.4, 147.7, 162.6, 191.7, 161.1, 122.1, 129.2, 130.6, 132.6, 138.1,

48

(b) ester etil de ácido 2-Etoxi-3-[4-[2-(4-metanosulfonil oxifenil)etoxi]fenil]acrílico

Tetrametilguanidina (1.73 g; 15.0 mmol) se agregó lentamente a una solución del compuesto (b) (4.49 g; 14.0 mmol) y cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)(trifenil) fosfonio (5.62 g; 13.1 mmol) en cloroformo (50 ml) a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche el solvente se evaporó *in vacuo*. Cuando se agregó dietil eter al residuo, el óxido de trifenilfosfina se cristalizó como cristales blancos que se filtraron. El filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel usando acetato de etilo en heptano (gradiente 1.25-100 %) como eluyentes. El producto crudo se cristalizó después de reposo. Recristalización dio 2.18 g (rendimiento al 35 %) del producto deseado como cristales blancos.

RMN- ¹H (500 MHz; CDCl₃): 1.34-1.38 (2t, 2x6H, J=7 Hz por both), 3.11 (t, 2H, J=6 Hz), 3.13 (s, 3H), 3.98 (q, 2H, J=7 Hz), 4.2 (t, 2H, J=6.8 Hz), 4.28 (q, 2H, J=7 Hz), 6.87 (dm, 2H, J=9 Hz, no resuelto), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dm, 2H, J=9 Hz, no resuelto), 7.33 (dm, 2H, J=9 Hz, no resuelto), 7.73 (dm, 2H, J=9 Hz, no resuelto).

RMN- ¹³C (125 MHz; CDCl₃): 14.3, 15.5, 35.0, 37.3, 611.0, 67.5, 68.1, 114.4, 122.0, 123.8, 126.6, 130.5, 131.7, 137.7, 143.1, 147.9, 159.0, 164.9.

(d) Etil 2-etoxi-3-[4-(2-[4-metilsulfonil oxi fenil]etoxi)fenil]propanoato

El compuesto (c) (1.47 g; 3.38 mmol) se hidrogenó por 3 horas a presión atmosférica en acetato de etilo (50 ml) usando Pd/C (0.74 g, 5 %) como catalizador. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se secó (sulfato de magnesio) y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 1.44 g (rendimiento al 98 %) del producto deseado.

19

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.16 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J=7$ Hz), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.13 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 4H), 6.8 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.14 (dm, 2H, $J=8.9$ Hz, no resuelto), 7.22 (dm, 2H, $J=8.9$ Hz, no resuelto), 7.33 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 14.2, 15.0, 35.1, 37.2, 38.4, 60.7, 66.1, 168.1, 80.3, 114.3, 121.9, 129.5, 130.4, 130.5, 138.0, 147.8, 157.4, 172.5.

Ejemplo 9

2-Etoxi-3-[4-(2-[4-metilsulfonil oxi fenil]etoxi)fenil-1-metoxipropano

El Ejemplo 8 (0.45 g; 1.2 mmol) se disolvió en acetona (10 ml) y metilioduro (1.78 g; 12.5 mmol) y se agregó óxido de plata (2.64 g, 11.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente Después de 48 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio se hubiera consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, acetona se evaporó y el producto crudo se purificó con HPLC preparativa (Kromasil C8, 7 μm , 50x250 mm) usando acetonitrilo (65 %) en bufer de acetato de amonio (pH 7) como fase móvil dio 0.39 g (84 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.14 (t, 3H), 2.75 (d, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.50-3.60 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.33 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.5, 37.0, 37.3, 59.1, 65.3, 8.2, 73.9, 79.7, 114.3, 121.9, 130.4, 130.5, 131.1, 138.0, 147.8, 157.0

Ejemplo 10**2-Ciano-3-{4-[2-(4-metilsulfoniloxi fenil)etoxi]fenil}propanol**

Borohidruro de sodio (1.37 g, 36 mmol) se agregó en porciones en una solución de etil 2-ciano-3-{4-[2-(4-metilsulfoniloxi)etil]fenil} propanoato (3.0 g, 7.2 mmol) en metanol (40 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó por 2 horas. Se agregó luego ácido clorhídrico (10%) por gotas a la mezcla a un pH = 4-5. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* para remover metanol. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio. El solvente se removió *in vacuo*. Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de etilo/heptano (20:80 till 60:40) como eluyente dio 1.9 g (rendimiento al 70%) del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.27 (t, J=6 Hz, OH), 2.91 (s, br, 3H), 3.10 (t, J=7 Hz, 2H), 3.14(s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.16(t, J7Hz, 2H), 6.85(d, J=9 Hz, 2H), 7.16(d, J=9 Hz, 2H), 7.23 (d, J=9 Hz, 2H) y 7.34(d, J9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 33.63, 35.10, 36.99, 37.29, 61.76, 68.23, 114.83 (2C), 120.50, 122.0 (2C), 128.68, 130.15 (2C), 130.58 (2C), 137.92, 147.84 y 157.90.

Material de Inicio**(a) éster etil de ácido 2-Ciano-3-{4-[2-(4-metilsulfoniloxi)etil]fenil}acrilico**

Una mezcla de 4-[2-(4-formilfenoxi)etil] fenil metanosulfonato (2 g; 6.24 mmol), etil cianoacetato (1.41 g; 12.48 mmol) y acetato de sodio (1.34 g; 15.6 mmol) se calentó a 120°C. La mezcla que se fundió

51

después del calentamiento luego se dejó enfriar. Se agregó diclorometano, la solución se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*.

Cromatografía del producto crudo en sílica gel usando heptano:acetato de etilo (gradiente 9:1 a 1:) como eluyente seguido por cristalización dio 1.98 g (rendimiento al 77 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.37 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.13 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.13 (s, 3H), 4.24 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 4.35 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.95 (dm, 2H, $J=9$ Hz, no resuelto), 7.23 (dm, 2H, $J=9$ Hz, no resuelto), 7.32 (dm, 2H, $J=9$ Hz, no resuelto), 7.97 (dm, 2H, $J=9$ Hz, no resuelto), 8.15 (s, 1H).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 14.2, 34.9, 37.4, 62.4, 68.6, 99.6, 115.2, 116.1, 122.1, 1124.6, 130.5, 133.6, 137.3, 148.0, 154.3, 162.8, 163.1.

(b) Etil 2-ciano-3-[4-[2-(4-metilsulfonilo)fenil]etoxil]fenil]propanoato

Una mezcla de compuesto (a) (1.69 g; 4.07 mmol) y dietil-1,4-dihidro-2,6- dimetil-3,5-piridina dicarboxilato (2.06 g; 8.14 mmol) se calentó lentamente a más de 190°C bajo vacío y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel usando heptano:acetato de etilo (gradiente 2: 1 a 1:1) como eluyente para dar 1.55 g (rendimiento al 91 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, $J=7$ Hz), 2.96-3.16 (m, 6H), 3.66-3.72 (m, 1H), 4.05 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J=7$ Hz), 6.73 (dm, 2H, $J=8.5$ Hz, no resuelto), 7.09-7.19 (m, 4H), 7.25 (dm, 2H, $J=8.5$ Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 13.4, 34.3, 34.5, 36.7, 39.3, 114.3, 116.0, 121.5, 127.2, 129.6, 130.1, 137.4, 147.5, 157.7, 165.2.

Ejemplo 11

2-Etoxi-3-{4-[2-(4-etiloxifenil)etoxi]fenil}propanoato

En un método análogo al de la preparación del Ejemplo 1 usando etil 2-etoxi-3-{4-[2-(4-etiloxifenil)etoxi]fenil}propanoato (0.925g, 2.393 mmol) y borohidruro de sodio (0.157g, 4.14 mmol), la reacción se apagó después de 24 horas, para dar 0.723g (rendimiento al 89%) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.21 (t, 3H, J=7 Hz), 1.44 (t, 3H, J=7 Hz), 2.36 (bs, 1 OH), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.06 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.04 (q, 2H, J=7 Hz), 4.14 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.86 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 6.89 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 7.14 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto), 7.22 (dm, 2H, J=8.6 Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 14.7, 15.4, 34.8, 36.4, 63.3, 63.5, 65.1, 68.8, 81.1, 114.36, 114.44, 129.8, 130.0, 130.0, 130.1, 157.2, 157.5.

Material de inicio

(a) Etil 2-etoxi-3-{4-[2-(4-etiloxifenil)etoxi]fenil}propanoato

El compuesto se sintetizó por un método análogo al de la preparación en el Ejemplo 3(d) usando 2-[4 etoxifenil]etanol (3.431 g, 20.64 mmol) y etil 2-etoxi-3-(4- hidroxifenil)propanoato (4.919 g, 20.64 mmol). Purificación por cromatografía en sílica gel usando

heptano:acetato de etilo (gradiente 1:1 a 3:5) como eluyentes dio 6.3 g (rendimiento al 79 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.2 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.43 (t, 3H, $J=7$ Hz), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 3H), 4.13(t, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.19 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.85 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 6.87 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 7.18 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 7.20 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 14.0, 14.6, 14.9, 34.7, 38.3, 60.5, 63.1, 65.9, 68.7, 90.2, 114.1, 114.3, 129.0, 129.7, 129.9, 130.1, 157.4, 172.2.1

Ejemplo 13

1-Ciano-2-[4-(2-[4-*terc*-butiloxi carbonilaminofenil] etoxi)fenil]-1-etoxietano

1-Carbamoil-2-[4-(2- {4-*terc*-butiloxicarbonilamino fenil]etoxi)fenil]-1-etoxietano(0.63 g, 1.47 mmol) se disolvió en dioxano (20 ml) y se agregó piridina (0.35 g, 4.41 mmol). La mezcla se colocó en un baño de ultrasonido por 5 minutos, luego se agregó anhídrido ácido trifluoroacético (0.37 g, 1.76 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 16 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó solución de carbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Purificación del producto crudo con HPLC preparativa (Kromasil C8, 7 μm , 50x250 mm) usando acetonitrilo (70-80 %) en bufer de acetato de amonio (pH 7) como fase móvil dio 0.47 g (75% de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.25 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 3.00-3.12 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 6.53 (-NH), 6.86 (d, 2H), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.31 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 15.0, 28.6, 35.3, 39.4, 66.6, 69.0, 70.6, 80.7, 114.9, 118.5, 119.1, 127.0, 129.8, 130.9, 133.1, 137.1, 153.1, 158.5

Material de inicio

(a) 1-Carbamoil-2-[4-(2-[4-*tert*-butoxicarbonil aminofenil]etoxi)ifenil]-1-etoxietano

Acido 3-[4-[2-(4-*tert*-Butoxicarbonilamino fenil]etoxi] fenil]-2-etoxipropánico (1.18 g, 2.75 mmol) y benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfoniohexafluorofosfato (1.43g, 2.75 mmol) se disolvieron en DMF seco (20 ml). Gas amoniaco se inyectó en burbujas a través de la mezcla por 5 minutos. Después de agitación a temperatura ambiente por 16 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se redisolvió en diclorometano y cromatografía en sílica usando un sistema de gradiente de diclorometano:metanol (0-5 %) dio 1.04 g (85 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.16 (t, 3H), 1.55 (s, 9H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.06 (t, 2H), 3.08- 3.14 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.9.2 (q, 1H), 4.14 (t, 2H), 5.91 (-NH₂), 6.62 (-NH₂), 6.72 (-NH₂), 6.84 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.5, 28.6, 35.4, 38.4, 66.9, 69.0, 81.7, 114.5, 119.1, 129.8, 130.9, 133.2, 137.1, 157.8, 175.8

(b) 3-[4-[2-(4-*tert*-Butoxicarbonilaminofenil) etoxil]fenil]-2-etoxipropiónico ácido

Hidrato hidróxido de litio (77 mg; 1.85 mmol) en agua (5.5 ml) se agregó lentamente a una solución de etil 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino fenil) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoato (0.77 g; 1.68 mmol) en TBF (7.6 ml). Después de agitación a temperatura ambiente por 4 horas la mezcla de reacción se mantuvo en un congelador por 4 días. THF se removió por evaporación *in vacuo*. Se agregó más agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico a pH 1. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 0.712 g (98.7 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.18 (t, 3H, J=7 Hz), 1.54 (s, 9H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J=7 Hz), 6.83 (dm, 2H, J=8.8 Hz, no resuelto), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 10.28 (bs, 1NH)

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 15.0, 28.3, 35.2, 38.0, 66.7, 68.8, 79.9, 80.7, 114.6, 119.1, 129.0, 129.4, 130.4, 133.1, 136.8, 153.2, 157.8, 175.3.

Ejemplo 13

***tert*-Butil 4-(2-[4-[(2*S*)3-amino-2- etoxipropil]fenoxietil]fenil)carbamato**

(2*S*)-3-[4-(2-[4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]fenil] etoxi)fenil]-2-etoxipropil metanosulfonato (descrito en el Ejemplo 4a) (0.43 g, 0.87 mmol) se disolvió en DMF seco (5ml). Se agregó azida de sodio (0.23 g, 3.50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó

durante la noche. La reacción se apagó con agua y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se disolvió en dietil éter seco y se agregó a una solución de LAH (0.10 g, 2.62 mmol) en dietil éter seco (50 ml). Después de una hora la reacción se apagó con agua (0.5 ml), NaOH 5 M (1 ml) y agua (0.5 ml) una vez más. La mezcla se sometió a reflujo por media hora y el precipitado blanco se filtró y el filtrado se secó con sulfato de magnesio y se evaporó produciendo 0.63 g (72% de rendimiento) del producto.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.19 (t, 3H), 1.35 (-NH₂), 1.53 (s, 9H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.79 (-NH), 6.82 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.32 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.9, 28.6, 35.4, 38.05, 45.2, 65.4, 69.1, 80.6, 82.9, 114.8, 119.0, 129.8, 130.5, 131.0, 133.1, 137.2, 153.2, 157.5

Ejemplo 14

N-(4-{2-[4-(2-Ciano-3-hidroxipropil) fenoxi]etil}fenil)-2-metilpropanamida

Etil 2-ciano-3-(4-{2-[4-(isobutirilamino) fenil] etoxi}fenil) propanoato (0.5 g, 1.22 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). Borohidruro de sodio (0.24 g, 6.34 mmol) se agregó cuidadosamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y luego se evaporó *in vacuo* para secado. Acetato de etilo y agua se agregaron en el residuo. Después de separación, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0.3 M, agua y salmuera. El solvente se evaporó *in vacuo*. Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de

57

etilo/heptano como eluyente dio 0.33 g del producto deseado, rendimiento al 74%.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.24 (6H, d), 2.51 (1H, m), 2.61 (1H, bdd), 2.90 (3H, m), 3.04 (2H, t), 3.73 (2H, m), 4.12 (2H, t), 6.83 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.22 (2H), 7.38 (1H, bs), 7.46 (2H, d)

^{13}C -RMN(100MHz, CDCl_3): 20.67, 34.75, 36.30, 37.67, 38.02, 62.81, 69.78, 115.97, 121.27, 121.62, 129.62, 130.57, 131.16, 135.28, 137.51, 159.12, 176.60

Material de Inicio

(a) N-[4-(2-Hidroxietil)fenil]-2-metil propanamida

Alcohol 4-Aminofeniletíl (21 g, 0.153 mol) se disolvió en acetona (200 ml). La solución se calentó a reflujo y se agregó por gotas anhídrido 2-metilpropiónico (24.15 g, 0.153 mol). La mezcla se calentó a reflujo por 1 hora y HPLC mostró que la reacción no se completó. Se agregó más (1.0 g) de anhídrido 2-metilpropiónico y se sometió a reflujo por 1.5 horas más. La mezcla de reacción luego se evaporó *in vacuo* para secado. El residuo se disolvió en diclorometano caliente (150 ml) y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se introdujo heptano (200 ml) en la solución y cayeron los cristales. Los cristales se filtraron y se lavaron con heptano. Se obtuvo 30.7 g del producto del título, rendimiento al 97%.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1.20 (6H, d), 2.59 (1H, m), 2.80 (2H, t), 3.40 (1H, t), 3.78 (2H, dt), 7.14 (2H, d), 7.54 (2H, d), 8.77 (1H, bs)

(b) Etil 2-ciano-3-(4-[2-[4-(isobutirilamino)fenil] etoxil]fenil)propanoato

Etil 2-ciano-3- (4-hidroxifenil)propanoato (1 g, 4.56 mmol) y *N*-[4-(2- hidroxietil)fenil]-2-metilpropanamida (1.42 g, 6.85 mmol) se mezclaron en diclorometano (40 ml). Se agregaron luego 1,1'-Azodicarbonil) dipiperidina (2.3 g, 9.12 mmol) y trifenilfosfina (2.4 g, 9.15 mmol) respectivamente. La mezcla se agitó durante la noche y se filtró. El filtrado se evaporó para secado *in vacuo*. Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de etilo/ heptano como eluyente dio 0.5 g del producto deseado, rendimiento al 27 %.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.2-1.3 (9H, m), 2.49 (1H, m), 3.04 (2H, t), 3.08-3.23 (2H, 2dd), 3.66 (1H, dd), 4.11 (3H, m), 4.22 (2H, q)

Ejemplo 15

2-[4-[2-(4-Etilfenil)etoxi]bencil]-3-hidroxiopropanonitrilo

Metil 2-ciano-3-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi] fenil}propanoato (0.31 g, 0.9 mmol) se disolvió en metanol. Se agregó borohidruro de sodio (0.17 g, 4.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que TLC mostró que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó HCl (1M) hasta un pH=4-5. El metanol se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Trabajo adicional y purificación dio 0.15 g, 54%, de 2-[4-[2-(4- etilfenil)etoxi]bencil]-3-hidroxiopropanonitrilo.

^1H -RMN (400 MHz, MeOD): 1.18 (3H,t), 2.58 (2H, q), 2.74-2.91 (3H, m), 2.98 (2H, t), 3.58- 3.70 (2H, m), 4.10 (2H, t), 6.84 (2H, d), 7.08-7.18 (6H, d+m)

RMN- ^{13}C (100MHz, MeOD): 5.9, 29.2, 34.4, 36.0, 38.0, 62.0, 69.7, 115.4, 121.6, 128.6, 129.7, 130.2, 130.9, 136.6, 143.2, 159.1

Material de inicio

(a) Metil 2-ciano-3-{4-[2-(4-etilfenil) etoxi] fenil}propanoato

2-(4-Etilfenil)etanol (0.8 g, 5.3 mmol) y metil 2-ciano-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.9 g, 4.4 mmol) se disolvió en seco diclorometano (20 ml). Se agregó trifenilfosfina (2.3 g, 8.8 mmol) seguido por adición de ADDP (2.22g, 8.8 mmol) dando como resultado una solución naranja oscuro. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se filtró y se evaporó. El residuo se trató con una mezcla de diclorometano y dietil eter y se filtró una vez más. Se agregó SiO₂ al filtrado que luego se evaporó. Cromatografía del residuo con dietil eter/pentano (1:1) produjo 0.31 g, 20.8%, de metil 2-ciano-3- {4-[2-(4-etilfenil)etoxi] fenil}propanoato.

¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.25 (3H, t), 2.65 (2H, q), 3.10 (2H, t), 3.20 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.15 (2H, t), 6.90 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m)

¹³C (75 MHz, CDCl₃): 15.7, 28.5, 35.0, 35.4, 39.8, 53.5, 68.8, 114.9, 116.2, 127.2, 128.0, 129.0, 130.2, 135.3, 142.5, 158.5, 166.1

Ejemplo 16

3-(4-{2-[4-(Metilsulfonil)fenil] etoxi}fenil)-2-(feniltio)propan-1-ol

Etil 3-(4-{2-[4-(metilsulfonil) fenil] etoxi} fenil)-2-(feniltio)propanoato (0.58 g, 1.20 mmol) se disolvió en seco diclorometano (15 ml). La solución se enfrió a -78°C y se agregó DIBAL-H (solución hexano 1M, 3.0 ml, 3.0 mmol). El agente refrigerante se removió después de 20 min. Después de 2h la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de HCl (1M, 15 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica

60

se lavó dos veces con agua (15 ml) y se secó con Na_2SO_4 . Evaporación dio 0.554g, ~ 100 %; del producto deseado como un aceite incoloro.

^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.87 (2H, d), 3.03 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.32-3.42 (1 H, m), 3.46-3.63 (2H, m), 4.18 (2H, t), 6.80 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.25 (3H, m), 7.40 (2H, m), 7.50 (2H, d), 7.85 (2H, d)

El material de inicio es descrito en la solicitud de prioridad de W09962871.

Ejemplo 17

2-(4-{2-[4-(Metilsulfonil)fenil] etoxi}bencil)butan-1-ol

Metil 2-(4-{2-[4-(metilsulfonil)fenil] etoxi} bencil)butanoato (0.40 g; 1.02 mmol) se disolvió en seco cloruro de metileno (10 ml) y se enfrió a -78°C . Se agregó lentamente DIBAH 1 M (3.00 ml; 3.00 mmol) y la reacción se agitó durante la noche y se dejó alcanzar temperatura ambiente. La reacción se enfrió a -10°C y se apagó con ácido clorhídrico (2 M, 5 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. Purificación del producto crudo con HPLC preparativa (Kromasil CS, $7\ \mu\text{m}$, $50 \times 250\ \text{mm}$) usando acetonitrilo (50 %) en bufer de acetato de amonio (pH 7) como fase móvil dio 0.24 g (63% de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 0.92 (t, 3H), 1.28-1.46 (m, 2H), 1.36 (-OH), 1.62-1.72 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.51 (d, 2H), 4.19 (t, 2H), 6.76-6.82 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.87 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 11.3, 23.2, 35.7, 36.3, 44.2, 44.5, 64.4, 67.7, 114.4, 127.5, 130.0, 130.1, 133.3, 138.7, 145.3, 156.7

PT

Material de inicio**(a) Metil 2-(4-{2-[4-(metilsulfonil)fenil]etoxi}bencil)butanoato**

Metil 2-(4-hidroxibencil)butanoato (0.50 g; 2.5 mmol) y 2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanol (0.52 g, 2.5 mmol) se mezclaron en diclorometano (10 ml). Se agregó ADDP (0.76 g, 3.0 mmol) seguido por adición de trifenilfosfina ((0.79 g, 3.0 mmol). La reacción se interrumpió después de 16 horas. Trifenilfosfina óxido se formó en la reacción se filtró y el filtrado se evaporó. Cromatografía del material crudo de metanol y diclorometano, elución a gradiente de 0-32% dio 0.64 g (66% de rendimiento) del producto.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 0.88 (t, 3H), 1.47-1.66 (m, 2H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 11.6, 24.9, 35.5, 37.1, 44.4, 49.4, 51.2, 67.5, 114.3, 127.4, 129.7, 129.9, 131.8, 138.6, 145.2, 156.9, 175.8

Ejemplo 18**2-(4-{2-[4-(Metoximetil)fenil]etoxi}bencil)butan-1-ol**

El compuesto se sintetizó por un método análogo al Ejemplo 17 usando metil 2-(4-{2-[4-(metoximetil)fenil]etoxi}bencil)butanoato (0.427 g, 1.20 mmol) y DIBAL (IM, 4.76 ml, 4.76 mmol) para dar 0.383 g (rendimiento al 97 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 0.92 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.29-1.42 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.55 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.37

(s, 3H), 3.50 (t, 2H, J=5.3 Hz), 4.13 (t, 2H, J=7.1 Hz), 4.43 (s, 2H), 6.79 (dm, 2H, J=8.8 Hz, no resuelto), 7.07 (dm, 2H, J=8.8 Hz, no resuelto), 7.25-7.28 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 11.3, 23.2, 35.5, 36.3, 44.2, 58.0, 64.4, 68.6, 74.4, 114.4, 127.91 129.0, 130.0, 132.9, 136.3, 137.5, 157.0.

Material de inicio

(a) ácido [4-(Metoximetil)fenil] acético

Acido 4-(Bromometil)fenil acético (4.85 g, 21.17 mmol), metóxido de sodio (30% en metanol, -12 ml, ~65 mmol)) y metanol (30 ml) se mezclaron y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se acidificó con HCl (1M). El metanol se evaporó. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Evaporación dio 3.6 g, 94.4%, del producto deseado.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3.40 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.25-7.35 (4H, m), 11.05 (OH, bs)

(b) 2-[4-(Metoximetil)fenil]etanol

Acido (4-(Metoximetil)fenil] acético (3.6 g, 20 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M, 40 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 6h y luego se apagó con HCl (1M, 80 ml) y agua (~100 ml). THF se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl (0.3M, 100 ml y se secó con Na_2SO_4 . Evaporación dio 3.31 g, 99.6%, del producto deseado.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.85 (2H, t), 3.35 (3H, s), 3.85 (2H, m), 4.45 (2H, s), 7.20 (2H, d), 7.30 (2H, d)

(c) Metil 2-(4-(2-(4-(metoximetil)fenil)etoxi)bencil)butanoato

Se agregaron ADDP (1,23 g, 4,89 mmol) y trifenilfosfina (1,03 g, 3,92 mmol) a una solución de 2-(4-(metoximetil)fenil)etanol (0,54 g, 3,26 mmol) y metil 2-(4-hidroxibencil)butanoato (0,68 g, 3,26 mmol) en seco diclorometano (10 ml) bajo argón. Después de 5 minutos, se agregó más diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5.5 horas y luego se filtró. Purificación por cromatografía en sílica gel usando heptano: acetato de etilo (1:1) como eluyente dio una mezcla de producto y material de inicio que se disolvió en acetato de etilo y se lavó 3 veces con hidróxido de sodio 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó para dar 0,27 g (rendimiento al 60 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; C.DCl_3): 0.95 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.11 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.42 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.17 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.48 (s, 2H), 6.84 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 7.09 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.28-7.35 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 11.6, 24.9, 35.4, 37.2, 49.3, 51.2, 57.9, 68.4, 74.3, 114.3, 127.8, 128.9, 129.6, 131.4, 136.2, 137.6, 157.1, 175.9.

Ejemplo 19

64

**N-[2-Hidroxi-1-(4-{2-[4-(metoximetil)fenil]etoxi]bencil)etil]-2-metil
propanamida**

N-isobutiril-O-{2-[4-(metoximetil) fenil]etil]tirosina (0.4 g, 1mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml, seco). Se agregó piridina (85 ml, 1.05 mmol, seco). La mezcla se enfrió a -20 °C. Bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó fluoruro cianúrico (200 ml, 2 mmol). Después de la mezcla se agitó a -20 °C a -7 °C por 1 hora, se agregó agua helada (10 ml) y diclorometano (10 ml). Las fases se separaron. La fase de agua se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con agua helada (10 ml) y se secó con sulfato de sodio y se concentró a ca. 3 ml. Se agregó borohidruro de sodio (76 mg, 2 mmol) y luego metanol (2 ml) se agregó por gotas en 15 minutos. Después de 15 minutos adicionales agitación, la mezcla se neutralizó con hidrógenosulfato de potasio (2M, 2 ml) y agua (15 ml). El diclorometano se evaporó *in vacuo*. El residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con hidrógenosulfato de potasio (1M, 20 ml) , agua y salmuera y se secó con sulfato de sodio. El solvente se evaporó *in vacuo*.

Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de etilo/heptano/alcohol isopropílico (45:45:10) como eluyente dio 0.22 g del producto deseado, rendimiento al 57%.

RMN- ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.10 (6H, 2d), 2.32 (1H, m), 2.81 (2H, 2dd), 3.09 (3H, t+bs), 3.40 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.66 (1H, m), 4.07-4.18 (3H, t+m), 4.45 (2H, s), 5.75 (1H, bs), 6.84 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.29 (4H, 2d)

RMN- ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 19.50, 19.68, 35.54, 35.69, 36.08, 52.89, 58.12, 64.52, 68.72, 74.54, 114.77, 128.02, 129.06, 129.70, 130.20, 136.42, 137.74, 157.64, 177.82

Material de inicio

(a) Metil N-isobutiriltirosinato

Se agregó carbonato de sodio (5.78 g, 0.054 mol) en agua (50 ml) en tirosinmetilester clorhidrato (25 g, 0.108 mol) en diclorometano (500 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se enfrió a 0 °C. Cloruro de isobutirilo (12.3 ml, 0.119 mol) y carbonato de sodio (8.58 g en 50 ml agua, 0.081 mol) se agregaron desde dos embudos de adición respectivamente. La mezcla resultante se agitó por 2 horas a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. HPLC mostró que la reacción no se completó. Se agregó más cloruro de isobutirilo (6.15 ml, 0.059 mol) y carbonato de sodio (5.78 g en 50 ml agua, 0.054 mol). La mezcla se agitó por 6 horas más y luego se filtró. Los cristales se lavaron con agua y dietil eter. Se obtuvo el producto en cristales blancos (27 g), rendimiento al 94%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.98 (3H, d), 1.04 (3H, d), 2.43 (1H, m), 2.85 (1H, dd), 3.04 (1H, dd), 3.67 (3H, s), 4.57 (1H, dd), 4.84 (2H, s), 6.69 (2H, d), 7.00 (2H, d)

(b) Metil N-isoButiril-O-{2-[4-(Metoximetil) fenil]etil}tilosinato

2-[4-(Metoximetil)fenil]etanol (0.6 g, 3.61 mmol) y metil N-isobutiriltirosinato (1.15 g, 4.34 mmol) se mezclaron en diclorometano (20ml, seco). Luego se agregó 1, 1'- (Azodicarbonil)dipiperidina (1.1 g, 4.3 6 mmol) y trifenilfosfina (1.14g, 4.3 5 mmol) respectivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El filtrado se evaporó *in vacuo* para secado. Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de etilo/ heptano (gradiente 5:95 a 50:50) como eluyente dio 0.71 g del producto deseado, rendimiento al 48 %.

86

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.14 (6H,d), 2.36 (1H, m), 3.02-3.17 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.15 (2H, t), 4.46 (2H, s), 4.86 (1H, dd), 5.87 (1H, d), 6.82 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.31 (4H, m)

(c) N-isobutiril-O-[2-[4-(metoximetil) fenil]etil]tirosina

Metil N-isobutiril-O-[2-[4-(metoximetil)fenil] etil]tirosinato (0.7 g, 1.69 mmol) se disolvió en dioxano (6 ml). Se agregó monohidrato hidróxido de litio (0.25 g, 5.95 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con agua y se evaporó *in vacuo* para remover dioxano. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1M, pH ~3 y luego se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. El solvente luego se evaporó. Se obtuvo 0.67 g del producto deseado, rendimiento al 99%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.13 (6H, d), 2.38 (1 H, m), 3.09 (3H, t+dd), 3.17 (1 H, dd), 3.41 (3H, s), 4.15 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.82 (1H, m), 5.93-6.03 (1H, 2d), 6.80 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.29 (4H,2d)

Ejemplo 20

N-(1-[4-[2-[4-Etoxifenil]etoxil] bencil)-2-hidroxi-etil]-2-metilpropanamida

O-[2-(4-etoxifenil)etil]-N-isobutiriltirosina (186 mg, 0.47 mmol) se disolvió en diclorometano (1.5 ml, seco). Se agregó piridina (40 ml, 0.5 mmol, seco). La mezcla se enfrió a -20 °C. Bajo gas inerte, se agregó fluoruro cianúrico (90 ml, 1 mmol). Después de la mezcla se agitó a -20 °C por 1 hora, se agregó agua helada (10 ml y diclorometano (15 ml). Las fases se separaron. La fase de agua se extrajo con diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con agua helada (10 ml) y se secó con sulfato de sodio y se concentró a ca. 2 ml. Se

/67

agregó borohidruro de sodio (38 mg, 1 mmol) y luego se agregó metanol (1 ml) por gotas en 10 minutos. Después de 10 minutos adicionales agitación, la mezcla se neutralizó con hidrógenosulfato de potasio 2M y agua. El diclorometano se evaporó *in vacuo*. El residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con hidrógenosulfato de potasio (1M, 15 ml), agua y salmuera y se secó con sulfato de sodio. El solvente se evaporó *in vacuo*. Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de etilo/heptano/alcohol isopropílico (45:45: 10) como eluyente dio 0.12 g del producto deseado, rendimiento al 67%.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.10 (6H, 2d), 1.42 (3H, t), 2.32 (1H, m), 2.82 (2H, 2dd), 3.23 (1H, bs), 3.60 (1H, m), 3.66 (1H, m), 4.03 (2H, q), 4.12 (3H, t+m), 5.79 (1H, bd), 6.85 (4H, 2d), 7.12 (2H, d), 7.19 (2H, d)

^{13}C -RMN(100MHz, CDCl_3): 14.91, 19.50, 19.69, 34.95, 35.69, 36.09, 52.88, 63.48, 64.42, 69.03, 114.56, 114.76, 129.66, 129.94, 130.13, 130.20, 157.68, 177.83

Material de inicio

(a) Metil O-[2-(4-etoxifenil)etil]-N-isobutiriltirosinato

4-Etoxi-fenetil alcohol (0.6 g, 3.61 mmol) y metil N-isobutiriltirosinato (1.15 g, 4.34 mmol) se mezclaron en diclorometano (20 ml, seco). Luego se agregó 1, 1'- (Azodicarbonil)dipiperidina (1.1 g, 4.36 mmol) y trifenilfosfina (1.14 g, 4.35 mmol) respectivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El filtrado se evaporó *in vacuo* para secado. Cromatografía de columna del residuo en sílica gel usando acetato de etilo/heptano (gradiente 10:90 a 50:50) como eluyente dio 0.75 g del producto deseado, rendimiento al 50 %.

69

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.14 (6H, d), 1.42 (3H, t), 3.01-3.16 (4H, m), 3.48 (3H, s), 4.04 (2H, q), 4.12 (2H, t), 4.86 (1H, dd), 5.85 (1H, bd), 6.80-6.90 (4H, 2d), 6.99 (2H, d), 7.20 (2H, d)

(b) O-[2-(4-Etoxifenil)etil]-N-isobutiltirisina

Metil O-[2-(4-etoxifenil)etil]-N-isobutil tirosinato (0.25 g, 0.61 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml). Se agregó monohidrato hidróxido de litio (0.1 g, 2.38 mmol) en agua (4 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego se acidificó con ácido clorhídrico 1M, pH -3-4. Dioxano se removió por evaporación *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. El solvente luego se evaporó. Se obtuvo 0.25 g del producto deseado, rendimiento al 100%

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.13 (6H, dd), 1.42 (3H, t), 2.36 (1H, m), 3.03 (2H, t), 3.09 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 4.05 (2H, q), 4.11 (2H, t), 4.82 (1H, dd), 5.89 (1H, d), 6.85 (4H, 2d), 7.07 (2H, d), 7.19 (2H, d)

Ejemplo 21

2-Etoxi-3-[4-[2-(4-etilfenil)etoxifenil]propan-1-ol]

2-Etoxi-3-[4-[2-(4-etilfenil)etoxifenil] propanóico ácido (0.48 g, 1.4 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (15 ml, seco) y luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó complejo de borano- tetrahidrofuran (1M en tetrahidrofuran, 3 ml, 3 mmol). Después de la adición, el baño de hielo se removió. La mezcla de reacción se agitó 4 horas a temperatura ambiente y luego se apagó con ácido clorhídrico 1M y agua. Tetrahidrofuran se evaporó *in vacuo*.

El residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con

sulfato de sodio. El solvente luego se evaporó. Se obtuvo el producto deseado (0.42 g), rendimiento al 91 %.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.25 (3H, t), 1.31 (3H, t), 2.04 (1H, bs), 2.68-2.80 (3H, q+dd), 2.87 (1H, dd), 3.13 (2H, t), 3.50-3.72 (SH, m), 4.20 (2H, t), 6.91 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.28 (2H, d)

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 15.42, 15.52, 28.35, 35.28, 36.38, 63.50, 65.10, 68.687 81.15, 14.35, 127.83, 128.81, 130.15, 135.25, 142.22, 157.24

Material de inicio

(a) Etil 2-etoxi-3-(4-[2-(4-etilfenil)etoxilfenil]propanoato

4-Etil-fenil alcohol (0.45 g, 3 mmol) y etil 2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.86 g, 3.6 mmol) se mezclaron en diclorometano (15 ml). Luego se agregó 1,1', (Azodicarbonil) dipiperidina (0.91 g, 3.6 mmol) y trifenilfosfina (0.95 g, 3.6 mmol) respectivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El filtrado se evaporó para secado *in vacuo*.

Cromatografía de columna del residuo on sílica gel usando acetato de etilol heptano (gradiente 10:90 a 50:50) como eluyente dio 0.49 g del producto deseado, rendimiento al 44%.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1.17 (3H, t), 1.24 (6H, 2t), 2.64 (2H, q), 2.95 (2H, dd), 3.06 (2H, t), 3.35 (1H, dt), 3.60 (1H, dt), 3.96 (1H, dd), 4.15 (4H, m), 6.82 (2H, d), 7.15 (4H, 2d), 7.21 (2H, d)

(b) ácido 2-Etoxi-3-(4-[2-(4-etilfenil) etoxil fenil] propanóico

Etil 2-etoxi-3-{4-[2-(4-etilfenil)etoxi] fenil} propanoato (0.48 g, 1.3 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml). Se agregó monohidrato hidróxido de litio (0.2 g, 4.76 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, pH ~3-4. Dioxano se removió por evaporación *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. El solvente luego se evaporó. Se obtuvo 0.48 g del producto deseado, rendimiento al 100%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.17 (3H, t), 1.23 (3H, t), 2.63 (2H, q), 2.93 (1H, dd), 3.06 (3H, m), 3.45 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.71 (3 H, s), 4.04 (2H, dd), 4.14 (2H, t), 6.83 (2H, d), 7.15 (4H, 2d), 7.20 (2H, d)

Ejemplo 22

2-(Feniltio)-3-(4-[2-[4-(feniltio)fenil]etoxi]fenil)propan-1-ol

Etil 2-(feniltio)-3-(4-[2-[4-(feniltio)fenil] etoxi]fenil)propanoato (0.65g, 1.26 mmol) se disolvió en seco diclorometano (15 ml) bajo argón. La solución se enfrió a -78 °C y luego se agregó DIBAL-H (solución hexano 1M, 2.6 ml, 2.90 mmol). El agente refrigerante se removió después de 0.5 h y después de 3 h, se agregó NH₄Cl (2M, 30 ml) y diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con diclorometano y acetato de etilo. Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y luego se secó.

El producto deseado se obtuvo con rendimiento al 62% (0.373 g) después de cromatografía flash con heptano: dietil eter (3:1)

¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.12 (1H, t), 2.88 (2H, m), 3.07 (2H, t), 3.40 (1H, m), 3.47-3.65 (2H, m), 4.15 (2H, t), 6.85 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.20-7.40 (14H, m)

74

^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 12.7, 35.4, 36.8, 53.9, 62.5, 68.4, 114.6, 126.8, 128.9, 129.1, 129.2, 129.9, 130.2, 130.6, 130.8, 131.6, 132.7, 133.3, 133.4, 137.6, 157.5

El material de inicio es descrito en la solicitud de prioridad de WO9962871.

Ejemplo 23

4-[2-(4-[3-[Bencil(etil)amino]-2-etoxipropil]fenoxi)etil]-N-metilanilina

tert-Butil 4-[2-(4-[3-[bencil(etil)amino]-2-etoxi-3-oxopropil]fenoxi)etil]fenilcarbamato (5.2 g, 9.5 mmol) se disolvió en seco THF y se enfrió a 0°C. Borano metilsulfuro (2M, 11.9 ml, 23.8 mmol) se agregó por gotas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 0.5 horas después de que se dejó alcanzar temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo por 5 horas. La reacción se apagó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se redisolvió en etilacetato y cromatografía en sílica usando un sistema de gradiente de etil acetato:heptano (0-100 %) dio 2.55 g (49 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): δ 1.04 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 2.50-2.77 (m, 4H), 2.78-2.95 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.38-3.80 (m, 5H), 4.18 (t, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 5H)

Material de inicio

(a) ester etil de ácido 3-(4-Benciloxifenil)-2-etoxiacrílico

72

Tetrametilguanidina (42.3 g; 0.37 mol) se agregó lentamente a una solución de 4- benciloxibenzaldehído (75.6 g; 0.36 mol) y cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil) (trifenil)fosfonio (130.7 g; 0.304 mol) se disolvió en cloroformo (800 ml) a 0° C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en dietil eter, material insoluble se filtró y el filtrado se lavó con bicarbonato de sodio y se secó (sulfato de magnesio). El procedimiento se repitió una vez y después el producto crudo se agitó durante la noche con una solución de agua saturada de bisulfito de sodio. El material sólido se filtró, el producto se extrajo con dietil eter, se secó (sulfato de magnesio) y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 85 g (rendimiento al 73 %) del producto deseado.

(b) Etil 2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato

El compuesto (a) (62 g; 0.19 mol) se hidrogenó en acetato de etilo (400 ml) a presión atmosférica usando Pd/C (10 %) como catalizador. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó *in vacuo* para dar 45.6 g (rendimiento al 100 %) del producto deseado.

RMN- ¹H (600 MHz; CDCl₃). 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 2.95 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.0 (t, 1H, J=6.6 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 5.97 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, J=8.5 Hz, no resuelto), 7.08 (dm, 2H, J=8.5 Hz, no resuelto).

RMN- ¹³C (125 MHz; CDCl₃): 14.0, 14.8, 38.3, 61.0, 66.1, 80.3, 115.1, 128.2, 130.3, 154.8, 173.0.

(c) ester *tert*-butil de ácido 4-(2-Hidroxietil)1fenilcarbámico

73

Di-*tert*-butil dicarbonato (7.95 g; 36 mmol) se agregó a una mezcla de *p*-aminofenetil alcohol (5 g; 36 mmol) en THF a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 8 g (rendimiento al 94 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; DMSO- d_6): 1,5 (s, 9H), 2,65 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 4,6 (s, br, 7,1 (no resuelto, 2H), 7,35 (no resuelto, 2H), 9,1 (s, 1 NH)

RMN- ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6): 28.3, 38.6, 62.5, 78.9, 118.3, 129.1, 133.2, 136.6, 153.0.

(d) Etil 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil) etoxi]fenil]-2-etoxipropanoato

El compuesto (c) (1.03 g; 4.34 mmol) y (h) (1.03 g; 4.34 mmol) se disolvieron en diclorometano bajo argón a temperatura ambiente. Se agregó azodicarbonil dipiperidina (1.65 g; 6.5 mmol) y después de trifenilfosfina (1.37 g; 5.2 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 6 horas el solvente se evaporó *in vacuo*. Purificación por cromatografía en sílica gel usando heptano:acetato de etilo (2:1) como eluyente dio 1.78 g (rendimiento al 89%) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.53 (s, 9H), 2.94- 2.97 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.95-4.0 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.17 (q, 2H, $J=7$ Hz), 6.60 (s, 1NH), 6.81 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.15 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.20 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.31 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto).

(e) ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-Butoxicarbonilaminofenil) etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico

Hidrato hidróxido de litio (77 mg; 1.85 mmol) en agua (5.5 ml) se agregó lentamente a una solución de etil 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato (0.77 g; 1.68 mmol) en THF (7.6 ml). Después de agitación a temperatura ambiente por 4 horas la mezcla de reacción se mantuvo en un congelador por 4 días. THF se removió por evaporación *in vacuo*. Se agregó más agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico a pH1. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 0.712 g (98.7 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.18 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.54 (s, 9H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1 H), 4.12 (t, 2H, $J=7$ Hz), 6.83 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 10.28 (bs, 1NH).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 15.0, 28.3, 35.2, 38.0, 66.7, 68.8, 79.9, 80.7, 114.6, 119.1, 129.0, 129.4, 130.4, 133.1, 136.8, 153.2, 157.8, 175.3.

(f) *tert*-Butil 4-[2-(4-{3-[bencil(etil)amino]-2-etoxi-3-oxopropil}fenoxi)-etil]fenilcarbamato

Acido 3-{4-[2-(4-*tert*-Butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil}-2-etoxipropanóico (6.09 g; 14.2 mmol) se disolvió en acetonitrilo (150 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó DCC (3.51 g; 17 mmol), HO-Su (1.96 g; 17 mmol) y DIPEA (2.2 g; 17 mmol) y se agitó por 15 minutos antes de adición de N-etilbencilamina (2.72 g; 17 mmol).

25

La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se filtró y se evaporó. Se agregó ácido clorhídrico (2 M, 200 ml) al aceite residual y la mezcla obtenida luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de hidrógenocarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Cromatografía del residuo en sílica gel con heptano:etilacetato (1.25 - 100 %) usando la técnica de elución por gradiente dio 5.32 g (68.5 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): 1.17 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.94-3.13 (M, 4H), 3.39-3.47, (m, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 6.58 (b,1H), 6.77-6.85 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H)

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃):15.0,28.4,35.2, 38.9, 66.9,68.8, 79.7, 80.6,113.2, 16.0, 119.1, 121.9, 129.2, 129.4, 133.2, 136.8, 138.3, 153.1, 158.9, 174.4

Ejemplo 24

terc-Butil 4-[2-[4-[3-[bencil(etil) amino]-2- etoxipropil]fenoxi) etil] fenil (metil)carbamato

El Ejemplo 1 (2.55 g, 5.71 mmol) se disolvió en TBF (50 ml) y se agregó hidróxido de sodio (0.23 g, 5.7 mmol) disuelto en agua (20 ml) y di-terc-butildicarbonato (1.25 g, 5.7 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 48 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó agua, el THF se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Purificación del producto crudo con HPLC preparativa (Kromasil CS, 10 µm, 50x500 mm) usando acetonitrilo (60-80 %) en bufer de acetato de amonio (pH

7) como fase móvil dio 2.28 g (69 %de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.01 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.58-2.84 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.33-3.57 (m, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H)

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) 11.8, 15.8, 28.6, 35.6, 37.6, 38.9, 48.5, 57.1, 59.0, 65.5, 68.9, 79.8, 80.5, 14.5, 125.8, 127.2, 128.5, 129.3, 129.4, 130.7, 131.8, 135.7, 142.5, 155.2, 157.3

Ejemplo 25

terc-Butil 4-[2-[4-[2-etoxi-3-(etilamino)propil]fenoxi] etil]fenil (metil) carbamato

El Ejemplo 2 (1.0 g, 1.8 mmol) se disolvió en etanol (100 ml). Se agregó ácido acético (0.12 g, 1.8 mmol) y paladio sobre carbón activado (5%, 0.5 g). La mezcla se agitó bajo gas hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 16 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido.

La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el solvente se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó produciendo 0.74 g (84 %de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.09 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 3.07 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44-3.65 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)

77

RMN-¹³C (125 MHz; CDCl₃): 15.6, 15.9, 28.6, 35.5, 37.6, 38.5, 44.4, 53.3, 65.4, 68.8, 80.4, 80.6, 114.7, 125.7, 129.4, 130.6, 131.0, 135.7, 142.5, 155.1, 157.5

Ejemplo 26

4-[2-(4-[3-[Bencil(etil)amino]-2-etoxipropil]fenoxi)etil]-N-metilanilina

tert-Butil 4-[2-(4-[3-[bencil(etil)amino]-2-etoxi-3-oxopropil]fenoxi)etil]fenilcarbamato (5.2 g, 9.5 mmol) se disolvió en seco THF y se enfrió a 0°C. Borano metilsulfuro (2 M, 1.9 ml, 23.8 mmol) se agregó por gotas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 0.5 horas después de que se dejó alcanzar temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo por 5 horas. La reacción se apagó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se redisolvió en etilacetato y cromatografía en sílica usando un sistema de gradiente de etilacetato: heptano (0-100 %) dio 2.55 g (49 % de rendimiento) del producto deseado.

Material de inicio

(a) ester etil de ácido 3-(4-Benciloxifenil)-2-etoxiacrílico

Tetrametilguanidina (42.3 g; 0.37 mol) se agregó lentamente a una solución de 4-benciloxibenzaldehído (75.6 g; 0.36 mol) y cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil) (trifenil)fosfonio (130.7 g; 0.304 mol) se disolvió en cloroformo (800 ml) a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en dietil éter, material insoluble se filtró y el filtrado se lavó con bicarbonato de sodio y se secó (sulfato de magnesio). El procedimiento se repitió una vez y después del producto crudo se agitó durante la noche con una solución de agua saturada de

bisulfito de sodio. El material sólido se filtró, el producto se extrajo con dietil eter, se secó (sulfato de magnesio) y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 85 g (rendimiento al 73 %) del producto deseado.

(b) Etil 2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato

El compuesto (a) (62 g; 0.19 mol) se hidrogenó en acetato de etilo (400 ml) a presión atmosférica usando Pd/C (10 %) como catalizador. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó *in vacuo* para dar 45.6 g (rendimiento al 100 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (600 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 2.95 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.0 (t, 1H, J=6.6 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 5.97 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, J=8.5 Hz, no resuelto), 7.08 (dm, 2H, J=8.5 Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 14.0, 14.8, 38.3, 61.0, 66.1, 80.3, 115.1, 128.2, 130.3, 154.8, 173.0

(c) ester terc-butil de ácido 4-(2-Hidroxietil)fenilcarbámico

Di-terc-butil dicarbonato (7.95 g; 36 mmol) se agregó a una mezcla de p- aminofenetil alcohol (5 g; 36 mmol) en THF a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 8 g (rendimiento al 94 %) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): 1.5 (s, 9H), 2.65 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 4.6 (s, br, 1 OH), 7.1 (no resuelto, 2H), 7.35 (no resuelto, 2H), 9.1 (s, 1 NH).

78

RMN- ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6): 28.3, 38.6, 62.5, 78.9, 118.3, 129.1, 133.2, 136.6, 153.0

(d) Etil 3-{4-[2-(4-*terc*-butoxicarbonilaminofenil) etoxil]fenil}-2-etoxipropanoato

El compuesto (e) (1.03 g; 4.34 mmol) y (b) (1.03 g; 4.34 mmol) se disolvieron en diclorometano bajo argón a temperatura ambiente. Se agregó azodicarbonil dipiperidina (1.65 g; 6.5 mmol) y después de trifenilfosfina (1.37 g; 5.2 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 6 horas el solvente se evaporó *in vacuo*. Purificación por cromatografía en sílica gel usando heptano:acetato de etilo (2:1) como eluyente dio 1.78 g (rendimiento al 89%) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.53 (s, 9H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.95-4.0 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.17 (q, 2H, $J=7$ Hz), 6.60 (s, 1NH), 6.81 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.15 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.20 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto), 7.31 (dm, 2H, $J=8.3$ Hz, no resuelto)

(e) ácido 3-{4-[2-(4-*terc*-Butoxicarbonilaminofenil) etoxil]fenil}-2-etoxipropanóico

Hidrato hidróxido de litio (77 mg; 1.85 mmol) en agua (5.5 ml) se agregó lentamente a una solución de etil 3-{4-[2-(4-*terc*-butoxicarbonilaminofenil) etoxil]fenil}-2-etoxipropanoato (0.77 g; 1.68 mmol) en THF (7.6 ml). Después de agitación a temperatura ambiente por 4 horas la mezcla de reacción se mantuvo en un congelador por 4 días. THF se removió por evaporación *in vacuo*. Se agregó más agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico a pH1. El producto se

extractó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 0.712 g (98.7 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.18 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.54 (s, 9H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, $J=7$ Hz), 6.83 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 10.28 (bs, 1NH).

RMN- ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): 15.0, 28.3, 35.2, 38.0, 66.7, 68.8, 79.9, 80.7, 114.6, 119.1, 129.0, 129.4, 130.4, 133.1, 136.8, 153.2, 157.8, 175.3.

(f) *tert*-Butil 4-[2-(4-{3-[bencil(etil)aminol-2-etoxi-3-oxopropil]fenoxi)-etil]fenilcarbamato

3-[4-[2-(4-*tert*-Butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil]-2-etoxipropanóico ácido (6.09 g; 14.2 mmol) se disolvió en acetonitrilo (150 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó DCC (3.51 g; 17 mmol), HO-Su (1.96 g; 17 mmol) y DIPEA (2.2 g; 17 mmol) y se agitó por 15 minutos antes de adición de N-etilbencilamina (2.72 g; 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se filtró y se evaporó. Se agregó ácido clorhídrico (2 M, 200 ml) al aceite residual y la mezcla obtenida luego se extractó tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de hidrógenocarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Cromatografía del residuo en sílica gel con heptano:etilacetato (1.25 - 100 %) usando la técnica de elución por gradiente dio 5.32 g (68.5 % de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.94-3.13 (m, 4H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 4.13 (t,

81

2H), 6.58 (b, 1H), 6.77-6.85 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H)

RMN-¹³C (100 MHz; CDCl₃): 15.0, 28.4, 35.2, 38.9, 66.9, 68.8, 79.7, 80.6, 113.2, 116.0, 119.1, 121.9, 129.4, 133.2, 136.8, 138.3, 153.1, 158.9, 174.4

Ejemplo 27

terc-Butil 4-[2-(4-(3-(bencil(etil) amino)-2-etoxi)propil(fenoxi)etil] fenil (metil)carbamato

El Ejemplo 26 (2.55 g, 5.71 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se agregó hidróxido de sodio (0.23 g, 5.7 mmol) disuelto en agua (20 ml) y di-terc-butildicarbonato (1.25 g, 5.7 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente 48 horas se chequeó usando HPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. Se agregó agua, el THF se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Purificación del producto crudo con HPLC preparativa (Kromasil C8, 10 µm, 50x50 mm) usando acetonitrilo (60-80 %) en bufer de acetato de amonio (pH 7) como fase móvil dio 2.28 g (69 %de rendimiento) del producto deseado.

RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃): 1.01 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.58-2.84 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.33-3.57 (m, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H)

¹³C- RMN (125 MHz; CDCl₃): 11.8, 15.8, 28.6, 35.6, 37.6, 38.9, 48.5, 57.1, 59.0, 65.5, 68.9, 79.8, 80.5, 114.5, 125.8, 127.2, 128.5, 129.3, 129.4, 130.7, 131.8, 135.7, 142.5, 155.2, 157.3

Ejemplo 28

**terc-Butil 4-[2-[4-[2-etoxi-3-(etilamino)propil]fenoxil etil]fenil
(metil)carbamato**

El Ejemplo 27 (1.0 g, 1.8 mmol) se disolvió en etanol (100 ml). Se agregó ácido acético (0.12 g, 1.8 mmol) y paladio sobre carbón activado (5%, 0.5 g). La mezcla se agitó bajo gas hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 16 horas se chequeó usando BPLC que todo el material de inicio estuviera consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el solvente se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó produciendo 0.74 g (84 %de rendimiento) del producto deseado.

RMN- ¹H (500 MHz; CDCl₃): 1.09 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 3.07 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44-3.65 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)

RMN- ¹³C (125 MHz; CDCl₃): 15.6, 15.9, 28.6, 35.5, 37.6, 38.5, 44.4, 53.3, 65.4, 68.8, 80.4, 80.6, 114.7, 125.7, 129.4, 130.6, 131.0, 135.7, 142.5, 155.1, 157.5

Ejemplo 29

**1 -Aminometil-2-[4-(2-[4-metilsulfonil]fenil)etoxi]fenil-1-
etoxietanoclorhidrato**

1-Carbamoil-1-etoxi-2-[4-(2-[4-metilsulfonil oxifenil]etoxi)fenil] etano (0.8 g, 1.96 mmol) se disolvió en THF (10 ml, seco) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se agregó solución de complejo de borano-metil sulfuro (2.0 M en dietil eter, 2.5 ml, 5 mmol). Después de

un tiempo, el baño refrigerante se removió. La mezcla se agitó por 0.5 hora y luego se calentó a reflujo suavemente por 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico (10%, 0.8 ml). La mezcla resultante se agitó por 2 horas y luego se evaporó *in vacuo* hasta seco. El residuo se trató con tetrahidrofuran/ dietil eter. Se formaron precipitados blancos y se filtraron. Se obtuvo 0.73 g del producto deseado, rendimiento al 87%.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 1.19(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.65-2.79(m, 2H), 2.88-2.98(m, 2H), 3.08(t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.60-3.74(m, 2H), 4.17 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H) y 7.39 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): 15.59, 36.07, 37.42, 37.88, 43.61, 66.23, 69.52, 78.0, 115.73 (2C), 123.16 (2C), 130.19, 131.56 (2C), 131.64 (2C), 139.64, 149.58 y 159.19.

Material de inicio

(a) ácido 2-Etoxi-3-[4-(2-[4-metilsulfoniloxifenil] etoxi)fenil]propanóico

Hidrato hidróxido de litio (0.12 g; 2.82 mmol) se disolvió en agua (10 ml) se agregó lentamente a una solución de etil 2-etoxi-3-[4-(2-[4-metilsulfonil oxifenil]etoxi)-fenil]propanoato (descrito en el Ejemplo 8) (1.12 g; 2.56 mmol) en THF (30 ml). Después de agitación a temperatura ambiente por 3 horas, se agregó agua (50 ml) y THF se removió por evaporación *in vacuo*. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico (2M), y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio. Evaporación del solvente dio 1 g (rendimiento al 96 %) del producto deseado.

84

RMN- ^1H (500 MHz; CDCl_3): 1.17 (t, 3H, $J=7$ Hz), 2.91-2.99 (m, 1 H), 3.03-3.11 (m, 3H), 3 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.14 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 6. (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 7.15 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 7.22 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto), 7.33 (dm, 2H, $J=8.6$ Hz, no resuelto).

RMN- ^{13}C (125 MHz; CDCl_3): 15.0, 35.1, 37.2, 37.8, 66.8, 68.1, 79.7, 114.4, 121.9, 128.8, 130.49, 130.52, 147.8, 157.5, 169.1.

(b) 1-Carbamoil 1-etoxi-2-[4-(2-[4-metilsulfonil oxifenil]etoxi)fenil]etano

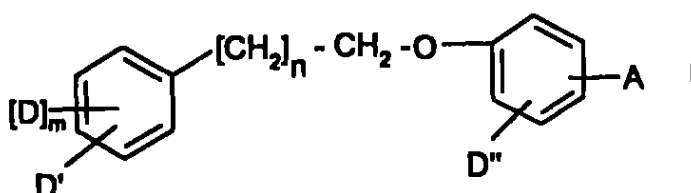
Se introdujo amoníaco en burbujas a una mezcla del compuesto (a) (2.9 g; 7.1 mmol) y benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (3.7 g; 7.1 mmol) en DMF (30 ml) por 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se cristalizó en dietil eter para dar 2.5 g (rendimiento al 86 %) del producto deseado como un polvo blanco.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 1.13 (t, 3H, $J=6.8$ Hz), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 6H), 3.36-3.56 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.14 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 5.38 (s br, 1 NH), 6.42 (s br, 1 NH), 6.80 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.15 (dm, 2H, $J=8.8$ Hz, no resuelto), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.34 (dm, 2H, $J=8.1$ Hz, no resuelto).

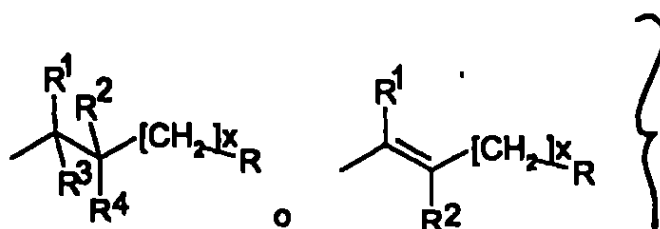
RMN- ^{13}C (75 MHz; CDCl_3): 15.2, 35.2, 37.3, 38.0, 66.6, 68.1, 81.4, 114.2, 122.0, 129.7, 130.58, 130.64, 138.0, 147.8, 157.3, 175.2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



y los isómeros y racematos estereo y ópticos del mismo así como también las sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas del mismo, farmacéuticamente aceptables en el que la fórmula A está situada en la posición orto, meta o para y representa



, en donde R es clano, cuando X es 0, y cuando X es 1 entonces R es;

-BR^a o SCOR^a, donde B es O, S, SO o SO₂, donde R^a representa hidrógeno, alquil, aril o alquilaril y donde el grupo alquil, aril o alquilaril es opcionalmente substituido una o más veces por R^b, donde R^b representa alquil, aril, alquilaril, ciano, -NR^cR^c, =O, halógeno, -OH, -

SH, -Oalquil, -Oaril, -Oalquilaril, -COR^c, -SR^d, -SOR^d, o -SO₂R^d, donde R^c representa hidrógeno, alquil, aril o alquilaril y R^d representa alquil, aril o alquilaril;

-BB¹R^a, donde B¹ es O cuando B es S, SO o SO, o B¹ es S, SO o SO, cuando B es O y donde B y R^a son como se definió arriba, o alternativamente R es -NR^aR^a, donde cada R^a es el mismo o diferente y donde R^a es como se definió arriba;

R² representa alquil, halógeno, aril, alquilaril, alquenil, alquinil, nitro o ciano y donde el grupo alquil, aril, alquenil, alquilaril y alquinil es opcionalmente substituido por R^b, donde R^b es como se definió arriba;

-BR^a donde B y R^a son como se definió arriba;

-SO₂NR^aR^f, donde R^f representa hidrógeno, alquil, acil, aril o alquilaril y R^a es como se definió arriba;

-SO₂OR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-OCONR^fR^a, donde R^f y R^a son como se definió arriba;

-NR^cCOOR^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;

-NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-CONR^cCR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-NR^cSO₂R^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;

-NR^cCONR^aR^k, donde R^c y R^a son como se definió arriba y R^k representa hidrógeno, alquil, aril, o alquilaril;

alternativamente R² es -NR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

R¹, R³ y R⁴ son el mismo o diferente y cada uno representa hidrógeno, alquil, aril, alquenil, alquinil, ciano, halógeno o alquilaril en donde el grupo alquil, aril, alquenil o alquinil es opcionalmente substituido por R^b;

n es un entero de 1 a 6;

X es un entero 0 o 1;

m es un entero 0 o 1;

87

D está situado en la posición orto, meta o para y representa alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN y NO₂, donde el grupo alquil, aril, o alquilaril es opcionalmente substituido por R^b ;

- NR^cCOOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- NR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- NR^cSO₂R^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- NR^cCONR^kR^c, donde R^a, R^c y R^k son como se definió arriba;
- NR^cCSNR^aR^k, donde R^a, R^c y R^k son como se definió arriba;
- OR^a, donde R^a es como se definió arriba;
- OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;
- SO₂R^d donde R^d es como se definió arriba;
- SOR^d, donde R^d es como se definió arriba;
- SR^c, donde R^c es como se definió arriba;
- SO₂NR^aR^f, donde R^f y R^a son como se definió arriba;
- SO₂OR^a, donde R^a es como se definió arriba;
- CONR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- OCONR^fR^a, donde R^f y R^a son como se definió arriba;

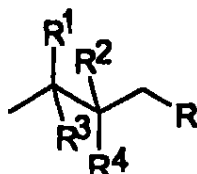
D' está situado en la posición orto, meta o para y representa hidrógeno, alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂,

- NR^fR^b, donde R^f y R^b son como se definió arriba;
- OR^f, donde R^f es como se definió arriba;
- OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;

D'' está situado en la posición orto, meta o para y representa hidrógeno, alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂,

- NR^fR^b, donde R^f y R^b son como se definió arriba;
- OR^f, donde R^f es como se definió arriba;
- OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba.

2. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la Reivindicación 1 en donde A está situado en la posición meta o para y representa



en donde R es

-BR^a;

-SCOR^a;

-OSO₂R^a;

R¹, R³ y R⁴ son el mismo o diferente y cada uno representa hidrógeno, alquil, aril, alquenil, alquinil o ciano, donde el grupo alquil, aril, alquenil o alquinil es opcionalmente substituido por R^b;

R² representa alquil, aril, alquenil, ciano o alquinil y donde el grupo alquil, aril, alquenil y alquinil es opcionalmente substituido por R^b;

-BR^a;

-OSO₂R^a;

-OCONR^aR^a;

-NR^cCOOR^d;

-NR^cCOR^a;

-CONR^a;

n es un entero de 1 a 2;

D está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D está situado en la posición para) y representa alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂, en donde el grupo alquil es opcionalmente substituido por R^b.

-OR^a;

-OSO₂R^d;

-OCONR^aR^f;

-NR^cCOOR^a;

-NR^cCOR^a;

-SO₂R^d;

-SR^c;

-CONR^aR^c;

-NR^oR^d;

D' está situado en la posición orto, meta o para y representa hidrógeno, alquil, alquilaril, halógeno, -CN o -NO₂;

-OR^h, donde R^h es hidrógeno o alquil;

D'' está situado en la posición orto, meta o para y representa hidrógeno, alquil, alquilaril, halógeno, -CN o -NO₂;

-OR^f;

en donde R^a, R^b, R^c, R^d, R^f y R^g son como se definió en la Reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la Reivindicación 2 en donde A está situado en la posición meta o para;

R es -OR^a, -SR^a, -SCOR^a o -OSO₂R^a donde R^a es hidrógeno, alquil o alquilaril;

R² es ciano,

-OR^a en donde R^a es como se definió arriba;

-NR^oCOR^a donde R^a y R^c son como se definió arriba;

-CONR^cR^a donde R^a es como se definió arriba;

R¹, R³ y R⁴ son independientemente seleccionados entre hidrógeno o alquil (preferiblemente R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno);

D está situado en la posición orto, meta o para (preferiblemente D está situado en la posición para) y representa alquil opcionalmente substituido por R^b o ciano;

-OR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-NR^oCOR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-CONHR^cR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-NR^oCOOR^a, donde R^a es como se definió arriba;

-OSO₂R^a, donde R^a es como se definió arriba;

98

$-\text{SO}_2\text{R}^d$;

$-\text{NR}^c\text{COOR}^a$, donde R^a es como se definió arriba;

D' es hidrógeno.

D'' es hidrógeno.

En donde R^c y R^d son como se definió en la Reivindicación 1.

4. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la Reivindicación 3 en donde A está situado en la posición para;

R es $-\text{OH}$, $-\text{Oalquil}$ o $-\text{Oalquilaril}$;

$-\text{SCOR}^a$;

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es $-\text{Oalquil}$, preferiblemente $-\text{Oalquilo inferior}$;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

n es el entero 1;

D es está situado en la posición para, y representa $-\text{NR}^h\text{COOR}^d$, donde R^h representa hidrógeno o alquil.

$-\text{OCONR}^a\text{R}^c$;

$-\text{SO}_2\text{R}^d$;

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$;

$-\text{CN}$;

$-\text{OR}^a$;

$-\text{alquil}$;

En donde R^a es como se definió en la Reivindicación 2 y en donde R^c y R^d son como se definió en la Reivindicación 1.

5. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la Reivindicación 4 en donde

R es

-OR^a;

R² es -Oalquil;

D es

-NR^bCOOR^a;

-CN;

-OSO₂R^d;

En donde R^a es como se definió en la Reivindicación 2 y en donde R^d son como se definió en la Reivindicación 1.

6. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento.

7. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de la fórmula I, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con un paciente que tiene sensibilidad reducida a la insulina.

- 3 JUN. 2001



EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 2000-91759 (51) INT. CL.: A61K31/085

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 30-11-00

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No. DE SOLICITUD: 9904422-4 y 9904418-2

(72) INVENTOR/ES: Jonas Fägerhag, Lanna Li y Eva-Lotte Lindstedt Alstermark

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 03-12-99 y 03-12-99

(33) PAÍS: SE y SE

(74) REPRESENTANTE LEGAL: JOSE ANTONIO LLOREDA

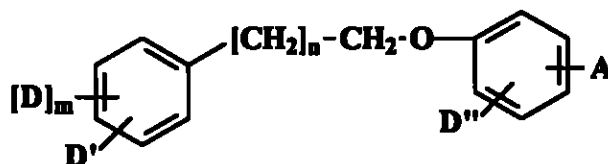
(54) TÍTULO:

"NUEVOS COMPUESTOS"

(57) RESUMEN:

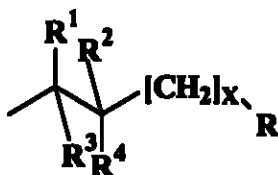
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula general (I)

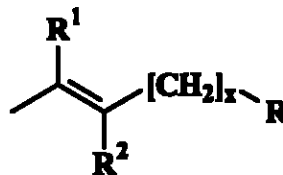


I

y los isómeros y racematos estereo y ópticos del mismo así como también las sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas del mismo, farmacéuticamente aceptables en el que la fórmula A está situada en la posición orto, meta o para y representa



ó



, en donde

R es ciano, cuando X es O, y cuando X es 1 entonces R es;

-BR^ao SCOR^a, donde B es O, S, SO o SO₂, donde R^a representa hidrógeno, alquil, aril o alquilaril y donde el grupo alquil, aril o alquilaril es opcionalmente substituido una o más veces por R^b, donde R^b representa alquil, aril, alquilaril, ciano, -NR^cR^c, =O, halógeno, - OH, -SH, -Oalquil, -Oaril, -Oalquilaril, -COR^c, -SR^d, -SOR^d, o -SO₂R^d, donde R^c representa hidrógeno, alquil, aril o alquilaril y R^d representa alquil, aril o alquilaril;

-BB¹R^a, donde B¹ es O cuando B es S, SO o SO₂, o B¹ es S, SO o SO₂, cuando B es O y donde B y R^a son como se definió arriba, o alternativamente R es -NR^aR^a, donde cada R^a es el mismo o diferente y donde R^a es como se definió arriba;

R² representa alquil, halógeno, aril, alquilaril, alquenil, alquinil, nitro o ciano y donde el grupo alquil, aril, alquenil, alquilaril y alquinil es opcionalmente substituido por R^b, donde R^b es como se definió arriba;

-BR^a donde B y R^a son como se definió arriba;
-SO₂NR^aR^f, donde R^f representa hidrógeno, alquil, acil, aril o alquilaril y R^a es como se definió arriba;
-SO₂OR^a, donde R^a es como se definió arriba;
-OCONR^fR^a, donde R^f y R^a son como se definió arriba;
-NR^cCOOR^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;
-NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
-CONR^cCR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
-NR^cSO₂R^d, donde R^c y R^d son como se definió arriba;
-NR^cCONR^aR^k, donde R^c y R^a son como se definió arriba y R^k representa hidrógeno, alquil, aril, o alquilaril;

alternativamente R² es -NR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
R¹, R³ y R⁴ son el mismo o diferente y cada uno representa hidrógeno, alquil, aril, alquenil, alquinil, ciano, halógeno o alquilaril en donde el grupo alquil, aril, alquenil o alquinil es opcionalmente substituido por R^b;

n es un entero de 1 a 6;

X es un entero 0 o 1;

m es un entero 0 o 1;

D está situado en la posición orto, meta o para y representa alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN y NO₂, donde el grupo alquil, aril, o alquilaril es opcionalmente substituido por R^b ;

-NR^cCOOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

-NR^cCOR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;

- NR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- NR^cSO₂R^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- NR^cCONR^kR^c, donde R^a, R^c y R^k son como se definió arriba;
- NR^cCSNR^aR^k, donde R^a, R^c y R^k son como se definió arriba;
- OR^a, donde R^a es como se definió arriba;
- OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;
- SO₂R^d donde R^d es como se definió arriba;
- SOR^d, donde R^d es como se definió arriba;
- SR^c, donde R^c es como se definió arriba;
- SO₂NR^aRⁱ, donde Rⁱ y R^a son como se definió arriba;
- SO₂OR^a, donde R^a es como se definió arriba;
- CONR^cR^a, donde R^c y R^a son como se definió arriba;
- OCONRⁱR^a, donde Rⁱ y R^a son como se definió arriba;

D' está situado en la posición orto, meta o para y representa hidrógeno, alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂.

- NRⁱR^b, donde Rⁱ y R^b son como se definió arriba;
- ORⁱ, donde Rⁱ es como se definió arriba;
- OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba;

D'' está situado en la posición orto, meta o para y representa hidrógeno, alquil, acil, aril, alquilaril, halógeno, -CN, -NO₂.

- NRⁱR^b, donde Rⁱ y R^b son como se definió arriba;
- ORⁱ, donde Rⁱ es como se definió arriba;
- OSO₂R^d, donde R^d es como se definió arriba.

Folios 97 y 98
tarjetas
Es

TRADUCCION OFICIAL No. 327

**LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y ESPAÑOL. TRASPASO DE LA INVENCION DENOMINADA NUEVOS
COMPUESTOS A FAVOR DE ASTRAZENECA AB.**

TRASPASO

INVENCION: NUEVOS COMPUESTOS

Firmado: Jonas Fägerhag

Firmado: Eva-Lotte Alstermark

Firmado: Lanna Li

**CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL) SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y EN ESPAÑOL.**

Fecha: Octubre 27, 2000

**Firmado: Anne-Marie Bonde
Notario Público**

**Sello: Notario Público
Anne-Marie Bonde
Estocolmo**

**MARIA SALASMANCA DE ARRED
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3244**

98

**CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO, SUECIA**

No. 003684

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como Notario Público de **Estocolmo, Suecia**.

Fecha: 2000-11-01

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**
Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
48046510
COPIA FIRMA APARECE EN LA
DOCUMENTO DE SEGURO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO
2000 NOV 21 A 19 H 2
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **María Smith Rueda**,
bajo el número **570410**, el día **Noviembre 22 del 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

AMIRA VELAZQUEZ DE ARANGO
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINISTROS 2284

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

99

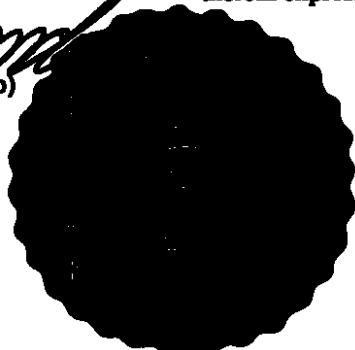
A los 27 días del mes de Octubre
2000, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,
Jonas Fägerhag,
Lanna Li y
Eva-Lotte Lindstedt Alstermark

On this 27 day of October 2000
I personally appeared before me, a Notary Public,
Jonas Fägerhag,
Lanna Li y
Eva-Lotte Lindstedt Alstermark

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)
Anne-Marie Bonde



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los 19 días del mes de
comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico.

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DE

2000 NOV 22 15:30

JEFE DE LEGALIZACIÓN
SANTIAGO DE LOS CABALLEROS

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

MINISTERIO DE SECCIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA AUTENTICA
DOCUMENTO QUE PRECEDE
LAS FUNCIONES INDICADAS

ASSIGNMENT

The undersigned,

Jonas Fägerhag, Lanna Li and Eva-Lotte Lindstedt
Alstermark of Swedish nationality

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NEW COMPOUNDS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

S-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Jonas Fägerhag
Jonas Fägerhag

Eva-Lotte Lindstedt Alstermark
Eva-Lotte Lindstedt Alstermark

TRASPASO

abajo firmado

Jonas Fägerhag, Lanna Li y Eva-Lotte Lindstedt
Alstermark de nacionalidad Sueca

domiciliado en
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal,
Suecia

declaramos bajo juramento ser único y verda-
dero inventores de.

NUEVOS COMPUESTOS

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

S-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Lanna Li
Lanna Li

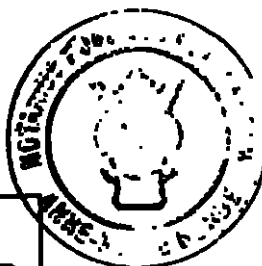
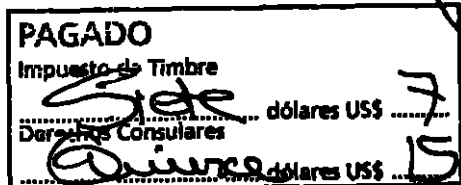
EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-11-01..... No: 003664

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Aune Marie Bourde, Notario Público
Estocolmo, Suecia

Maria Smith Rueda
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (5)
- Relvindicaciones (2)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

- []
- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00391757 00000000
Fecha (RAD): 2003-11-30 16:53:19 Folios: 101
Trámite : 002 PATENTES Y REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2309 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia