



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 060**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/58** (2006.01) **C07D 235/30** (2006.01)  
**C07D 277/82** (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01) **A61K 31/424** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04772699 .7**

96 Fecha de presentación : **02.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1661890**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54

Título: **Compuesto activador de PPAR y composición farmacéutica que contiene el compuesto.**

30

Prioridad: **03.09.2003 US 499357 P**  
**09.09.2003 JP 2003-317353**  
**24.10.2003 JP 2003-364817**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2011**

73

Titular/es: **KOWA Co., Ltd.**  
**6-29, Nishiki 3-chome**  
**Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP**

72

Inventor/es: **Yamazaki, Yukiyoishi;**  
**Toma, Tsutomu;**  
**Nishikawa, Masahiro;**  
**Ozawa, Hidefumi;**  
**Okuda, Ayumu;**  
**Araki, Takaaki;**  
**Abe, Kazutoyo y**  
**Oda, Soichi**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 357 060 T3

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

**DESCRIPCION****ANTECEDENTES DE LA INVENCION****Campo de la Invención**

5

La presente invención se refiere a un compuesto activador de PPAR que activa selectivamente, entre los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), PPAR tipo  $\alpha$  (es decir, PPAR $\alpha$ ), y es útil como fármaco para la prevención y/o el tratamiento de estados patológicos incluyendo la hiperlipidemia, la arteriosclerosis, la diabetes, las complicaciones de la diabetes, la inflamación, y las enfermedades cardíacas. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene el compuesto.

10  
15**Técnica Anterior**

Los PPAR son conocidos por formar una familia de receptores nucleares, y ya se han identificado tres de sus subtipos ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) (Nature, 347, 645-650, 1990; Cell, 68, págs. 879-887, 1992; Cell, 97, págs. 161-163, 1999; Biochim. Biophys. Acta., 1302, págs. 93-109, 1996; y Journal of Medicinal Chemistry, 43, págs. 527-550, 2000).

20  
25

Entre los tres subtipos, el PPAR $\alpha$  se expresa predominantemente en el hígado y es conocido por ser activado por plastificadores y/o fibratos, tales como Wy 14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, o gemfibrosil (Journal of the National Cancer Institute, 90, 1702-1709, 1998, Current Opinion en Lipidology, 10, págs. 245-257, 1999).

30

En mamíferos, se sabe que la activación de PPAR $\alpha$  promueve la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y reduce el

35

nivel de triglicéridos en sangre. En seres humanos, la activación de PPAR $\alpha$  reduce los niveles de lípidos en sangre tales como el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). De este modo, un activador de PPAR $\alpha$  es útil como fármaco para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad tal como la hiperlipidemia. Por añadidura, se considera que el activador de PPAR $\alpha$ , es útil como fármaco para la prevención y/o el tratamiento de estados patológicos tales como la arteriosclerosis debida al aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la supresión de VCAM-1 (una de las moléculas de adherencia celular). Además, se considera que el activador de PPAR $\alpha$  es útil como fármaco para la prevención y/o el tratamiento de estados patológicos tales como diabetes, enfermedades inflamatorias, y enfermedades cardíacas (Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 3, págs. 81-89, 1996; Current Pharmaceutical Design, 3, págs. 1-14, 1997; Current Opinion in Lipidology, 10, págs. 151-159, 1999; Current Opinion in Lipidology, 10, págs. 245-257, 1999; The Lancet, 354, págs. 141-148, 1999; Journal of Medicinal Chemistry, 43, págs. 527-550, 2000; y Journal of Cardiovascular Risk, 8, págs. 195-201, 2001).

Se sabe que PPAR $\gamma$ , que es expresado predominantemente en adipocitos, juega un papel importante en la diferenciación y proliferación de los adipocitos. Los ejemplos de los activadores conocidos de PPAR $\gamma$  incluyen fármacos derivados de tiazolidina tales como troglitazona, pioglitazona, y rosiglitazona. Se sabe que estos fármacos transforman adipocitos completamente diferenciados que tienen sensibilidad a la insulina reducida en pequeños adipocitos que tienen alta

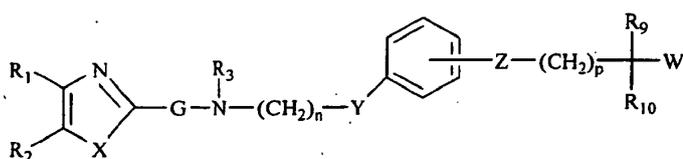
sensibilidad a la insulina, mejorando de este modo la resistencia a la insulina (*Journal of Biological Chemistry*, 270, 12953-12956, 1995; *Endocrinology*, 137, págs. 4189-4195, 1996; *Trends Endocrinol. Metab.*, 10, págs. 9-13, 1999; y *J. Clin. Invest.*, 101, págs. 1354-1361, 1998). No obstante, se ha referido que la activación de PPAR $\gamma$  tiene efectos adversos sobre seres humanos incrementado la grasa y el peso corporal y causando obesidad (*The Lancet*, 349, págs. 952, 1997). Recientemente, también se ha referido que el antagonismo de PPAR $\gamma$  posiblemente mejora la resistencia a la insulina (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96, págs. 6102-6106, 1999; *The Journal of Biological Chemistry*, 275, págs. 1873-1877, 2000; y *J. Clin. Invest.*, 108, 1001-1013, 2001).

Se sabe que PPAR $\delta$ , que está presente ubicuamente en el organismo, toma parte en el metabolismo de los lípidos. No obstante, solo se han referido unos pocos activadores de PPAR $\delta$  altamente selectivos, y la trascendencia biológica de PPAR $\delta$  permanece poco clara. En la actualidad, las estructuras de los activadores de PPAR $\delta$  son referidas en un amplio abanico de publicaciones (*Diabetes*, 46, 1319-1327, 1997; y *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, págs. 527-550, 2000). En un informe reciente, un activador de PPAR $\delta$  GW 501516 eleva los niveles de HDL en monos (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98, págs. 5306-5311, 2001). Por otra parte, se informa de que los adipocitos o las células de la musculatura esquelética que expresan PPAR $\delta$  activado promueven la quema de grasa (*Cell*, 113, págs. 159-170, 2003). No obstante, un compuesto F, un activador de PPAR $\delta$ , descrito en el documento WO 97/28149 tiene el efecto desfavorable de la acumulación de lípidos en macrófagos humanos (*Journal of Biological Chemistry*, 276, págs. 44258-44265, 2001). Además, experimentos en los que se utilizan

ratones carentes de PPAR $\delta$  indican que la activación de PPAR $\delta$  induce la acumulación de lípidos (Proc. Natl. Acad. Sci., 99, págs. 303-308, 2002). Estos fenómenos representan dos efectos contradictorios en términos de progreso y alivio de la arteriosclerosis. De este modo, todavía permanece sin dilucidar la trascendencia de PPAR $\delta$  en el tratamiento de la arteriosclerosis.

Como se ha descrito antes, se espera que un activador selectivo de PPAR $\alpha$  que tiene una baja selectividad por PPAR $\gamma$  y por PPAR $\delta$  sea útil para la prevención y/o el tratamiento, sin causar obesidad o aumento de peso corporal, de estados patológicos tales como la hiperlipidemia, la arteriosclerosis, la diabetes, las complicaciones de la diabetes, la inflamación, y las enfermedades cardíacas.

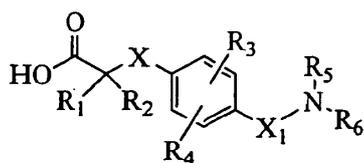
El documento WO 02/46176 describe un activador de PPAR que tiene una estructura representada por la fórmula siguiente:



(donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_8$ , un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_8$ , o un grupo arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , o  $R_1$  y  $R_2$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,  $-\text{NR}_0-$  ( $R_0$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_8$ ), o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ; G representa un enlace sencillo o un grupo carbonilo;  $R_3$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_8$ , un

grupo alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilalquilo (formado de un radical arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, con un radical alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo heterocíclico, o un grupo heterocíclicoalquilo (que contiene un radical alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono); n es un número entero de 0 a 5; Y representa -CH<sub>2</sub>-, un grupo carbonilo, o -CH=CH-; Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; p representa un número entero de 0 a 5; cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y W representa un grupo carboxilo, un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, un grupo ácido sulfónico, un grupo ácido fosfónico, un grupo ciano, o un grupo tetrazolilo).

El documento WO 04/00762 describe un activador de PPAR que tiene una estructura representada por la fórmula siguiente:



(donde cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; X representa un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, o un átomo de oxígeno; cada uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCH<sub>3</sub>-, -CF<sub>3</sub>, un grupo alilo, o un átomo de halógeno; X<sub>1</sub> representa CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, o C=O; R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio), un grupo alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo (el grupo

fenilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre  $\text{CF}_3$ , átomos de halógeno, grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , y grupos alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , un grupo  $\text{-CO-}$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), o un grupo  $\text{-SO}_2\text{-}$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ); y  $\text{R}_6$  representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno (el grupo fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con uno a tres grupos funcionales seleccionados entre grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , átomos de halógeno, grupos  $\text{-O-}$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), grupos  $\text{-SO}_2\text{-}$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), y un grupo fenilo (que puede estar sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre átomos de halógeno,  $\text{CF}_3$ , grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , grupos  $\text{-O-}$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), un grupo acetilo, y un grupo nitrilo)).

No obstante, los compuestos descritos en el documento WO 02/46176 actúan sobre cualquier subtipo de PPAR (es decir,  $\text{PPAR}\alpha$ ,  $\text{PPAR}\gamma$ , y  $\text{PPAR}\delta$ ), y de este modo no se considera que sean activadores selectivos de  $\text{PPAR}\alpha$ , mientras se revela que los compuestos descritos en el documento WO 04/00762 son preferiblemente selectivos de  $\text{PPAR}\delta$ , y teniendo en cuenta que en el mismo no se proporcionan datos del ensayo, no se puede considerar que los compuestos sean selectivos de  $\text{PPAR}\alpha$ .

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos con en fin de obtener un compuesto que active selectivamente PPAR de tipo  $\alpha$  entre otros PPAR, y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) activa selectivamente  $\text{PPAR}\alpha$  y es útil como fármaco para la prevención y/o el tratamiento, sin ocasionar obesidad o aumento de peso corporal, de estados patológicos

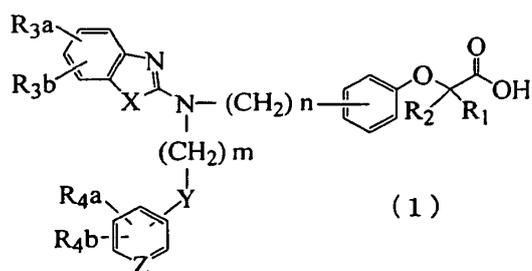
incluyendo hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes, inflamación, y enfermedades cardíacas. La presente invención se ha completado basándose en este descubrimiento.

5

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que active selectivamente PPAR $\alpha$  y un fármaco que contenga el compuesto.

10

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



15

(donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo; cada uno de  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , y  $R_{4b}$ , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )carbonilo, un grupo dialquil( $C_1$ - $C_4$ )amino, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfonilo, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfinilo, o un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, o  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$ , o  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  se pueden unir entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N- $R_5$  ( $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfonilo, o un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )carbonilo); Y representa un átomo de

30

oxígeno,  $S(O)_1$  (1 es un número de 0 a 2), un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo, NH; Z representa CH o N; n es un número de 1 a 6; y m es un número de 2 a 6) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona un fármaco que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona un fármaco terapéutico para la hiperlipidemia que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona un fármaco terapéutico para la diabetes que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona un fármaco terapéutico para las complicaciones de la diabetes que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona un fármaco terapéutico para la inflamación que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona un fármaco terapéutico para las enfermedades cardíacas que comprende, como ingrediente activo, un compuesto

representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención también proporciona el uso, para producir un fármaco, de un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales.

15 También se describe un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes, inflamación y las enfermedades cardíacas, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una de sus sales a un sujeto que  
20 lo necesite.

Los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto de activación selectiva sobre PPAR $\alpha$  entre otros PPAR y son útiles como fármacos terapéuticos para la  
25 prevención y/o el tratamiento, sin provocar aumento de peso corporal u obesidad, de estados patológicos tales como hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes, inflamación, y enfermedades cardíacas.

30

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Fig. 1 muestra el factor de activación del compuesto del Ejemplo 1 con respecto a cada isoforma  
35 de PPAR.

La Fig. 2 muestra el factor de activación del compuesto del Ejemplo 2 con respecto a cada isoforma de PPAR.

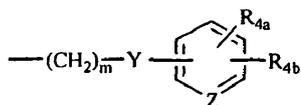
La Fig. 3 muestra el factor de activación del compuesto A con respecto a cada isoforma de PPAR.

La Fig. 4 muestra el factor de activación del compuesto B con respecto a cada isoforma de PPAR.

La Fig. 5 muestra el factor de activación del compuesto C con respecto a cada isoforma de PPAR.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como resulta evidente de la fórmula (1), los compuestos de la presente invención están caracterizados porque tiene una estructura en la que un grupo:



está unido a un átomo de nitrógeno. Hasta la presente invención, el hecho de que un compuesto que tiene la estructura anteriormente descrita active selectivamente PPAR $\alpha$  se mantenía desconocido.

Cuando R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4a</sub>, o R<sub>4b</sub> en fórmula (1) es un átomo de halógeno, el átomo de halógeno puede ser flúor, cloro, o bromo, prefiriéndose flúor y cloro.

Cuando R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, o R<sub>5</sub> es un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, el grupo alquilo puede ser metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, o butilo. De estos, metilo es particularmente preferido.

Cuando R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4a</sub>, o R<sub>4b</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el grupo alcoxi puede ser metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, o butoxi. De estos, metoxi es particularmente

preferido.

Cuando  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , o  $R_{4b}$  es un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )carbonilo, el grupo alquilcarboniloxi puede ser metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, *n*-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, o butilcarboniloxi. De estos, metilcarboniloxi es particularmente preferido.

Cuando  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , o  $R_{4b}$  es un grupo dialquil( $C_1$ - $C_4$ )amino, el grupo dialquilamino puede ser dimetilamino, dietilamino, o diisopropilamino. De estos, dimetilamino es particularmente preferido.

Cuando  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , o  $R_{4b}$  es un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfoniloxi, el grupo alquilsulfoniloxi puede ser metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi. De estos, metilsulfoniloxi es particularmente preferido.

Cuando  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ ,  $R_{4b}$ , o  $R_5$  es un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfonilo, el grupo alquilsulfonilo puede ser metilsulfonilo o etilsulfonilo. De estos, metilsulfonilo es particularmente preferido.

Cuando  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , o  $R_{9b}$  es un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfinilo, el grupo alquilsulfinilo puede ser metilsulfinilo o etilsulfinilo. De estos, metilsulfinilo es particularmente preferido.

Cuando  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , o  $R_{4b}$  es un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, el grupo alquiltio puede ser metiltio o etiltio. De estos, metiltio es particularmente preferido.

Los ejemplos del grupo alquilendioxi que se forma conectando  $R_{3a}$  con  $R_{3b}$  o conectando  $R_{4a}$  con  $R_{4b}$  incluyen metilendioxi y etilendioxi. De estos, metilendioxi es particularmente preferido.

Cuando  $R_5$  es un grupo alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, el grupo alquiloxicarbonilo puede ser metiloxicarbonilo o etiloxicarbonilo. De estos, metiloxicarbonilo es particularmente preferido.

En relación a  $R_1$  y  $R_2$ , los siguientes casos son particularmente preferidos: ambos son átomos de hidrógeno; ambos son grupos metilo; uno es un grupo metilo y el otro es un átomo de hidrógeno; o uno es un grupo etilo y el otro es un átomo de hidrógeno.

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N- $R_5$ , prefiriéndose un átomo de oxígeno. Y representa un átomo de oxígeno,  $S(O)_1$ , un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo, o NH. De estos, se prefiere un átomo de oxígeno. Z representa CH o N, prefiriéndose CH. l es un número de 0 a 2, prefiriéndose el número 2. n es un número de 1 a 6, prefiriéndose un número de 1 a 3, m es un número de 2 a 6, prefiriéndose un número de 2 a 4, y siendo particularmente preferido 2 o 3.

Los ejemplos de las sales de los compuestos representados por la fórmula (1) de la presente invención incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de bases orgánicas tales como sales de amonio y sales de trialquilamina; sales de ácidos minerales tales como sales de ácido clorhídrico y sales de ácido sulfúrico; y sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido acético.

El compuesto de la presente invención puede adoptar la forma de un solvato tal como un hidrato o un isómero geométrico (cis, trans) o isómero óptico. Estos isómeros también caen dentro del alcance de la presente invención.

5

Entre los compuestos de la presente invención, los ejemplos de los compuestos que son preferidos debido a sus altas selectividades hacia PPAR $\alpha$  incluyen los siguientes compuestos o sus sales:

- 10 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico,  
 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil)aminoetil]fenoxi]butírico,  
 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil)aminoetil]fenoxi]butírico,  
 15 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil)aminometil]fenoxi]propiónico,  
 ácido 3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil)aminometil]fenoxiacético,  
 20 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil)aminometil]fenoxi]butírico,  
 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico,  
 25 ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]propiónico,

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener de acuerdo, por ejemplo, con los siguientes métodos de producción descritos en los esquemas de reacción A a K.

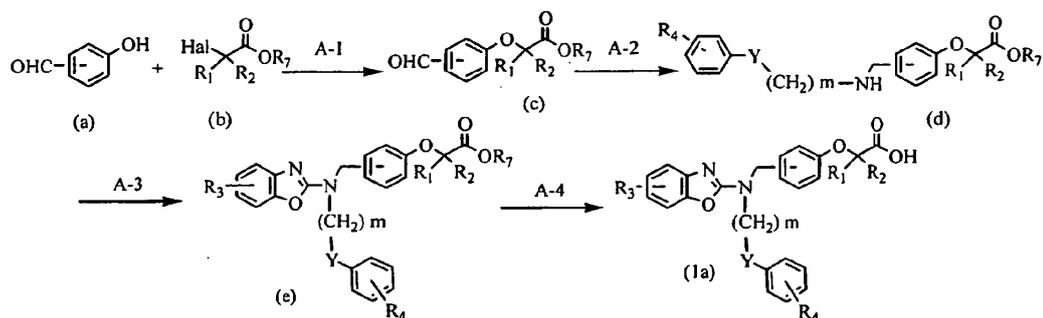
30

(en los siguientes esquemas, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub>, m, n, X, Y, y Z tienen los mismos significados que se han descrito antes; R<sub>6</sub> representa un sustituyente que puede proteger grupos hidroxilo tales como un grupo alquil(C<sub>1</sub>-  
 35 C<sub>4</sub>)tio y un grupo trialquilsililo (véase, por ejemplo,

"Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc.)");  $R_7$  representa un grupo alquil ( $C_1-C_4$ ) tio;  $R_3$  representa  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$ ;  $R_4$  representa  $R_{9a}$  y  $R_{4b}$ ; Hal representa un átomo de halógeno; y p es 1 o 2).

5

### Esquema de Reacción A



El método de producción representado por el esquema de reacción A incluye las siguientes etapas: Un compuesto fenólico (a) se hace reaccionar con éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico (b), para producir de este modo un compuesto aldehídico (c); el compuesto aldehídico (c) se hace reaccionar con un compuesto amínico, seguido de reducción; el compuesto amínico (d) obtenido de este modo se hace reaccionar con A esto se le añade un 2-halobenzoxazol, para producir de este modo un compuesto éster (e); y el compuesto éster (e) es sometido a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1a) de la presente invención.

La primera etapa (A-1) avanza como sigue. Un compuesto fenólico (a) se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), carbonato de sodio ( $Na_2CO_3$ ), o carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ) o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Adicionalmente, se

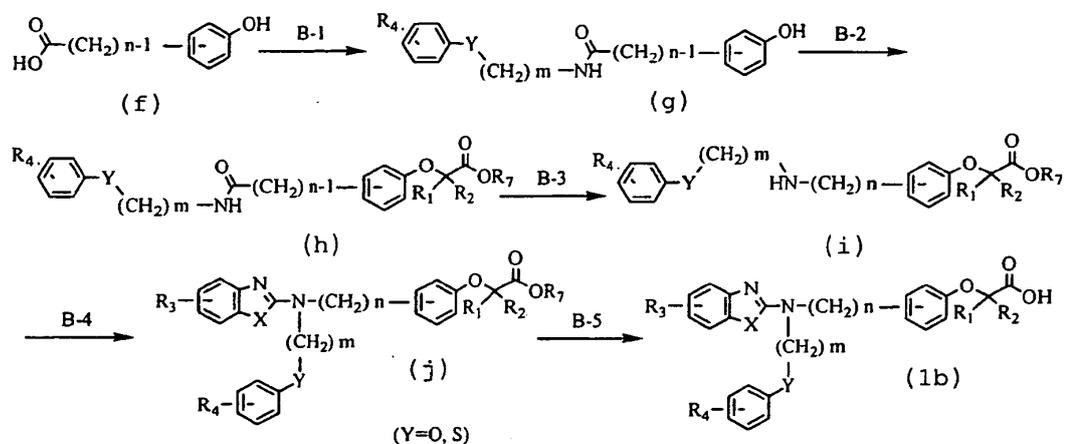
añade una cantidad necesaria de un éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico (b) tal como éster de ácido 2-bromoisobutírico, éster de ácido 2-bromo-n-butírico, o éster de ácido 2-bromopropiónico, y la mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas. El éster se selecciona apropiadamente entre ésteres terciarios, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

En la segunda etapa (A-2), el compuesto aldehídico (c) se disuelve en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. Con posterioridad, se añaden un compuesto amínico seleccionado adecuadamente y un ácido tal como ácido acético, seguido de reducción con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ). La reacción se lleva a cabo agitando la mezcla con refrigeración o a temperatura ambiente durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La tercera etapa (A-3) avanza como sigue. El compuesto amínico de partida (d) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoxazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La cuarta etapa (A-4) avanza como sigue. En el caso en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la primera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la cuarta etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra parte, en el caso en el que se utiliza un éster *terc-butílico* o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido en la primera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la cuarta etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, seguido de adición de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

25 **Esquema de Reacción B**



El método de producción representado por el esquema de reacción B incluye las siguientes etapas: El ácido carboxílico de partida (f) se hace reaccionar con una amina, para producir de este modo un compuesto amidofenólico (g); el compuesto amidofenólico (g) se hace reaccionar con un éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico (b), para producir de este modo un compuesto amídico (h); el compuesto amídico (h) se reduce químicamente para producir de este modo un compuesto amínico secundario (i); el compuesto amínico secundario (i) se hace reaccionar con 2-halobenzazol, para producir de este modo un compuesto éster (j); y el compuesto éster (j) es sometido a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1b) de la presente invención.

La primera etapa (B-1) avanza como sigue. El ácido carboxílico de partida (f) se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, o una mezcla de disolventes seleccionados adecuadamente de allí. Una amina seleccionada adecuadamente se disuelve en el disolvente, y se añade una cantidad necesaria de un agente condensante tal como dicitclohexilcarbodiimida o carbodiimida soluble en agua (WSC·HCl) (p. ej., 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl) a la mezcla con

refrigeración. Con posterioridad, según se necesite, se añade un compuesto tal como 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt) o dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas.

La segunda etapa (B-2) avanza como sigue. El compuesto fenólico (g) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , o  $Cs_2CO_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Con posterioridad, se añade una cantidad necesaria de un éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico tal como éster de ácido 2-bromoisobutírico, éster de ácido 2-bromo-n-butírico, o éster de ácido 2-bromopropiónico, y la mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas. El éster se selecciona apropiadamente entre ésteres terc-butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

La tercera etapa (B-3) avanza como sigue. El compuesto amídico de partida (h) se disuelve en un disolvente tal como THF o dioxano. Con posterioridad, si fuera necesario, en una atmósfera de gas inerte, se añade a esto una cantidad necesaria de un agente reductor tal como complejo de borano-tetrahidrofurano ( $BH_3 \cdot THF$ ), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o calentando durante varias horas a 24 horas.

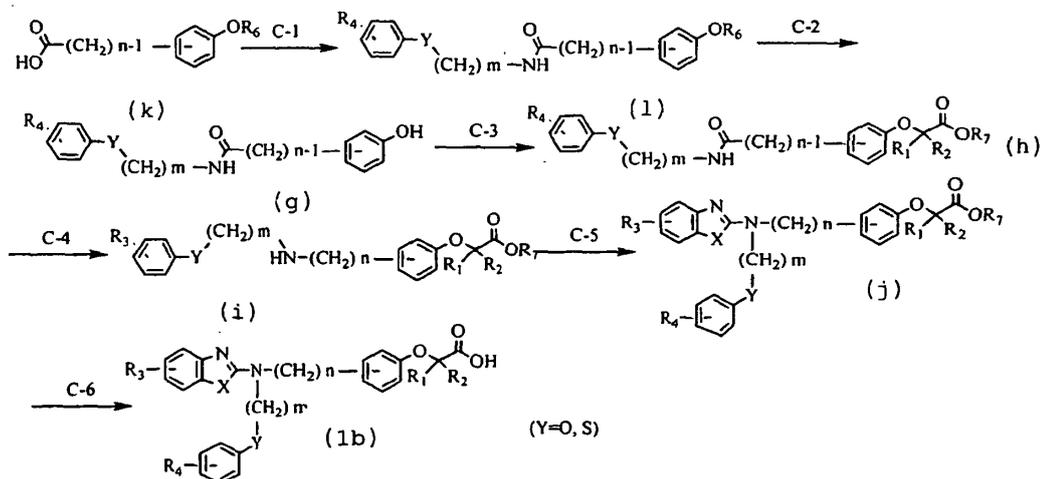
La cuarta etapa (B-4) avanza como sigue. El compuesto amínico secundario de partida (i) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o

acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , o  $Cs_2CO_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La quinta etapa (B-5) avanza como sigue. En el caso en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la segunda etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra parte, en el caso en el que se utiliza un éster terciario o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido en la segunda etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, seguido de adición de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

#### **Esquema de Reacción C**

El método de producción representado por el esquema de reacción C



5

incluye las siguientes etapas: Un ácido carboxílico (k) se hace reaccionar con una amina, para producir de este modo un compuesto amídico (1); el grupo protector de hidroxilo se separa del compuesto amídico (1), para producir de este modo a compuesto fenólico (g); el compuesto fenólico (g) se hace reaccionar con éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico; el compuesto resultante se reduce para producir de este modo un compuesto amínico (i); el compuesto amínico (i) se hace reaccionar con 2-halobenzazol; y el compuesto resultante es sometido a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto de la presente invención.

10

15

La primera etapa (C-1) avanza como sigue. El ácido carboxílico de partida (k) se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, o una mezcla de disolventes seleccionados adecuadamente de allí. Una amina seleccionada adecuadamente se disuelve en el disolvente, y se añade una cantidad necesaria de un reactivo tal como diciclohexilcarbodiimida o WSC·HCl a la mezcla con

25

refrigeración. Con posterioridad, según se necesite, se añade un compuesto tal como HOBT o dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas.

La segunda etapa (C-2) avanza como sigue. El compuesto amídico (1) preparado en la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, o clorobenceno. Después de esto, se añade a esto un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro o cloruro de aluminio, y la mezcla se agita con refrigeración o a en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas. Si  $R_6 = H$ , no se requiere reaccionen la segunda etapa.

La tercera etapa (C-3) avanza como sigue. El compuesto fenólico (g) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), carbonato de sodio ( $Na_2CO_3$ ), o carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ) o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Con posterioridad, se añade una cantidad necesaria de un éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico tal como éster de ácido 2-bromoisobutírico, éster de ácido 2-bromo-n-butírico, o éster de ácido 2-bromopropiónico, y la mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas. El éster se selecciona apropiadamente entre ésteres terciarios, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

La cuarta etapa (C-4) avanza como sigue. El

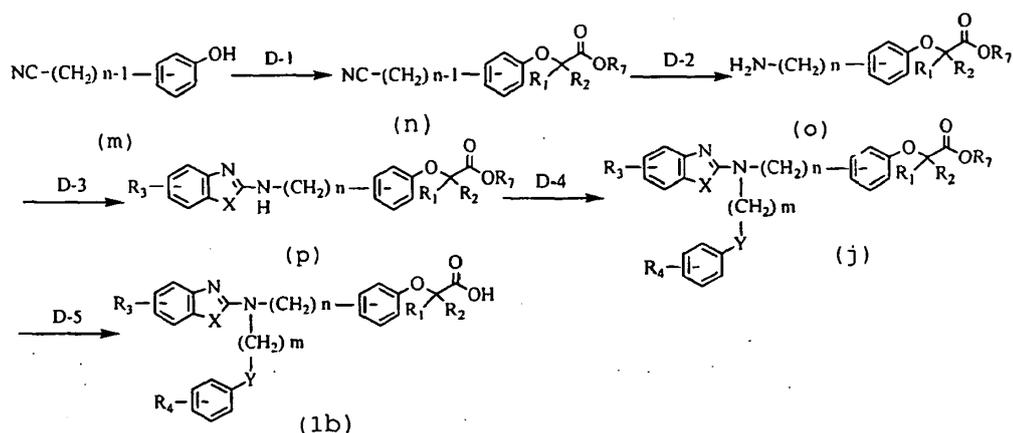
compuesto amídico de partida (h) se disuelve en un disolvente tal como THF o dioxano. Con posterioridad, si fuera necesario, en una atmósfera de gas inerte, se añade a esto una cantidad necesaria de un agente reductor tal como complejo de borano-tetrahidrofurano ( $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o calentando durante varias horas a 24 horas.

La quinta etapa (C-5) avanza como sigue. El compuesto amínico de partida (i) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La sexta etapa (C-6) avanza como sigue. En el caso en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la tercera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la sexta etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra

parte, en el caso en el que se utiliza un éster terci-  
butílico o cualquier éster que sea fácilmente  
descompuesto por un ácido en la tercera etapa, el  
compuesto éster resultante que sirve como compuesto de  
partida de la sexta etapa se disuelve en un disolvente  
tal como diclorometano o cloroformo, seguido de adición  
de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla  
resultante se agita durante varias horas a 24 horas con  
refrigeración o a temperatura ambiente.

10

**Esquema de Reacción D**

15

El método de producción representado por el esquema  
de reacción D incluye las siguientes etapas: Un compuesto  
fenólico (m) se hace reaccionar con un éster de ácido 2-  
haloalquilcarboxílico, para producir de este modo un  
compuesto de ciano (n); el compuesto de ciano (n) se  
reduce para producir de este modo un compuesto amínico  
(o); el compuesto amínico (o) se hace reaccionar con 2-  
halobenzoazol, para producir de este modo un compuesto  
amínico (p); y el compuesto amínico (p) se hace  
reaccionar con un haluro; y el compuesto resultante es  
sometido a hidrólisis, para producir de este modo el  
compuesto (1b) de la presente invención.

20

25

La primera etapa (D-1) avanza como sigue. Un compuesto fenólico (m) se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade una cantidad  
5 necesaria de una base inorgánica tal como carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), carbonato de sodio ( $Na_2CO_3$ ), o carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ) o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Con posterioridad, se añade una cantidad necesaria de un éster de ácido 2-  
10 haloalquilcarboxílico tal como éster de ácido 2-bromoisobutírico, éster de ácido 2-bromo-*n*-butírico, o éster de ácido 2-bromopropiónico, y la mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición  
15 del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas. El éster se selecciona apropiadamente entre ésteres terciarios, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

La segunda etapa (D-2) avanza como sigue. El  
20 compuesto de ciano (n) de partida se disuelve en un disolvente tal como THF o dioxano. Con posterioridad, si fuera necesario, en una atmósfera de gas inerte, se añade a esto una cantidad necesaria de un agente reductor tal como complejo de borano-tetrahidrofurano ( $BH_3 \cdot THF$ ), y la  
25 mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o calentando durante varias horas a 24 horas.

La tercera etapa (D-3) avanza como sigue. El  
30 compuesto amínico de partida (o) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , o  $Cs_2CO_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o  
35 diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a

una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

5

La cuarta etapa (D-4) avanza como sigue. El compuesto amínico de partida (p) se disuelve en un disolvente inerte tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un haluro seleccionado adecuadamente en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , o  $Cs_2CO_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas.

10

15

La quinta etapa (D-5) avanza como sigue. En el caso en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la primera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra parte, en el caso en el que se utiliza un éster terciario o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido en la primera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de

20

25

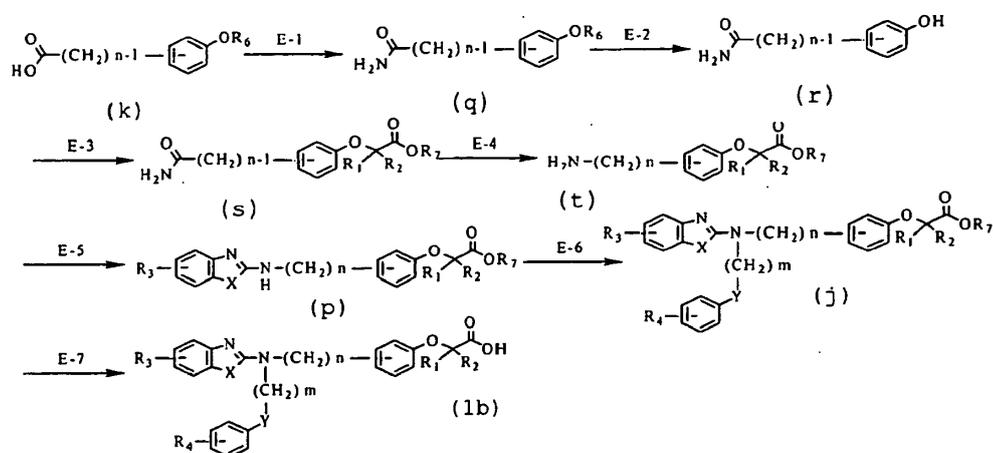
30

35

partida de la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, seguido de adición de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

5

### Esquema de Reacción E



10

El método de producción representado por el esquema de reacción E incluye las siguientes etapas: El ácido carboxílico de partida (k) se hace reaccionar con amoníaco o una sal de amonio, para producir de este modo un compuesto amídico (q); el grupo protector de hidroxilo se separa del compuesto amídico (q), para producir de este modo a compuesto fenólico (r); el compuesto fenólico (r) se hace reaccionar con éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico, para producir de este modo un compuesto amídico (s); el compuesto amídico (s) se reduce para producir de este modo un compuesto amínico (t); el compuesto amínico (t) se hace reaccionar con 2-halobenzoazol, para producir de este modo un compuesto amínico (p); el compuesto amínico (p) se hace reaccionar con un haluro, para producir de este modo un compuesto amínico (j); y el compuesto amínico (j) es sometido a hidrólisis, con lo que se obtiene el compuesto (1b) de la

15

20

25

presente invención.

La primera etapa (E-1) avanza como sigue. El ácido carboxílico de partida (k) se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, o una mezcla de disolventes seleccionados adecuadamente de allí. A esto se le añade una base inorgánica tal como carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), carbonato de sodio ( $Na_2CO_3$ ), o carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ) o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina. A la mezcla se le añade un anhídrido tal como dicarbonato de di-*terc*-butilo, seguido de agitación durante varios minutos a 3 horas con refrigeración o a temperatura ambiente. A esto se le añade amoníaco o una sal de amonio (p. ej., hidrogenocarbonato de amonio). La mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

La segunda etapa (E-2) avanza como sigue. El compuesto amídico (q) preparado en la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, o clorobenceno, según se necesite. Después de esto, se añade un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro o cloruro de aluminio, y la mezcla se agita con refrigeración o a en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas. Si  $R_6 = H$ , no se requiere reacción en la segunda etapa.

La tercera etapa (E-3) avanza como sigue. El compuesto fenólico (r) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , o  $Cs_2CO_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Con posterioridad,

se añade una cantidad necesaria de un éster de ácido 2-haloalquilcarboxílico tal como éster de ácido 2-bromoisobutírico, ácido 2-bromo-*n*-butírico, éster, o éster de ácido 2-bromopropiónico, y la mezcla resultante se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas. El éster se selecciona apropiadamente entre ésteres terciarios, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

La cuarta etapa (E-4) avanza como sigue. El compuesto amídico de partida (s) se disuelve en un disolvente tal como THF o dioxano. Con posterioridad, si fuera necesario, en una atmósfera de gas inerte, se añade a esto una cantidad necesaria de un agente reductor tal como complejo de borano-tetrahidrofurano ( $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o calentando durante varias horas a 24 horas.

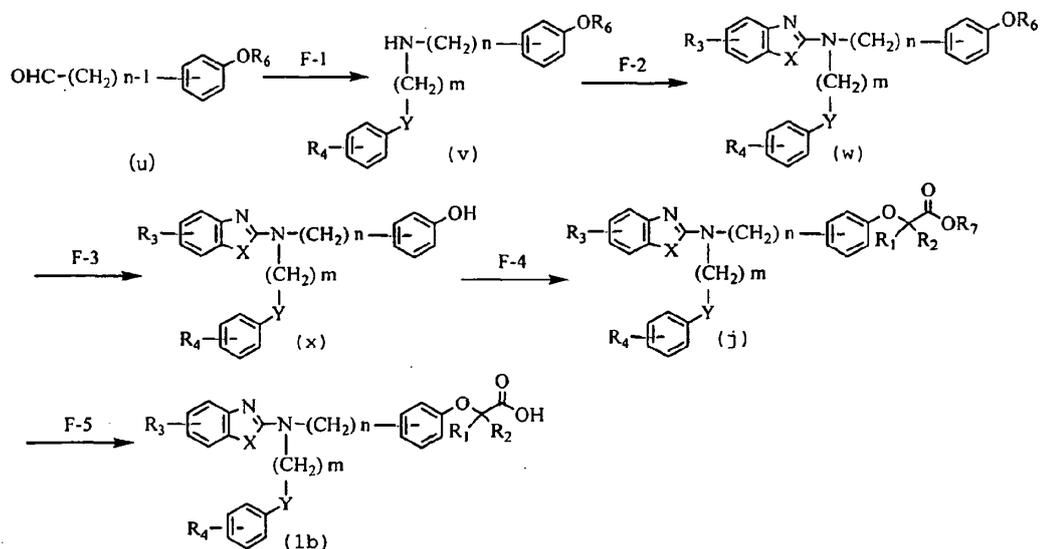
La quinta etapa (E-5) avanza como sigue. El compuesto amínico de partida (t) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La sexta etapa (E-6) avanza como sigue. El compuesto amínico de partida (p) se disuelve en un disolvente inerte tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto

se le añade un haluro seleccionado adecuadamente en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , o  $Cs_2CO_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La  
5 mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas.

La séptima etapa (E-7) avanza como sigue. En el caso  
10 en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la tercera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la séptima etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o  
15 THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de  
20 ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra parte, en el caso en el que se utiliza un éster terc-butílico o cualquier éster que sea fácilmente  
25 descompuesto por un ácido en la tercera etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la séptima etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, seguido de adición de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla  
30 resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

## Esquema de Reacción F



5 El método de producción representado por el esquema de reacción F incluye las siguientes etapas: El compuesto aldehídico de partida (u) se hace reaccionar con un compuesto amínico, seguido de reducción; el compuesto amínico (v) obtenido de este modo se hace reaccionar con 2-halobenzoazol, para producir de este modo el compuesto (w); el grupo protector de hidroxilo se separa del compuesto (w), para producir de este modo a compuesto fenólico (x); el compuesto fenólico se hace reaccionar con éster de ácido 2-hidroxicarboxílico, para producir de este modo un compuesto (j); y el compuesto (j) es sometido a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1b) de la presente invención.

10

15

20 La primera etapa (F-1) avanza como sigue. El compuesto aldehídico de partida (u) se disuelve en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, o acetonitrilo. Con posterioridad, se añaden un compuesto amínico

seleccionado adecuadamente y un ácido tal como ácido acético, seguido de reducción con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ). La reacción se lleva a cabo agitando la mezcla con refrigeración o a temperatura ambiente durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La segunda etapa (F-2) avanza como sigue. El compuesto amínico (v) preparado en la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La tercera etapa (F-3) avanza como sigue. En el caso en el que  $\text{R}_6$  forma cualquier éster (p. ej.,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) que sea hidrolizado fácilmente con un álcali, el compuesto (w) se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o carbonato de potasio o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se neutraliza o acidula mediante el uso de un ácido tal como una solución acuosa de cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido. En el caso en el que el éster

es fácilmente descompuesto por un ácido, como en el caso en el que un éster que tiene un radical metoximetilo, el compuesto (w) se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, y se añade un ácido tal como ácido clorhídrico a la solución, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente. En el caso en el que  $R_6$  es un grupo sililo tal como *terc*-butildimetilsililo, el compuesto (w) se disuelve en un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, o cloroformo, y se añade un compuesto de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio a la solución, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno a la temperatura de ebullición del disolvente. En este caso, la reacción se puede realizar disolviendo el compuesto (w) en un disolvente tal como DMF, etanol, o metanol, añadiendo una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, o hidróxido de litio a la solución, y agitando la mezcla durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente.

La cuarta etapa (F-4) avanza como sigue. El compuesto fenólico (x) obtenido en la tercera etapa y un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico tal como 2-hidroxi-butirato de *terc*-butilo o lactato de etilo se disuelven en un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, o tolueno. En condiciones de reacción de Mitsunobu, la solución se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas. Alternativamente, un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico tal como 2-hidroxi-butirato de *terc*-butilo o lactato de

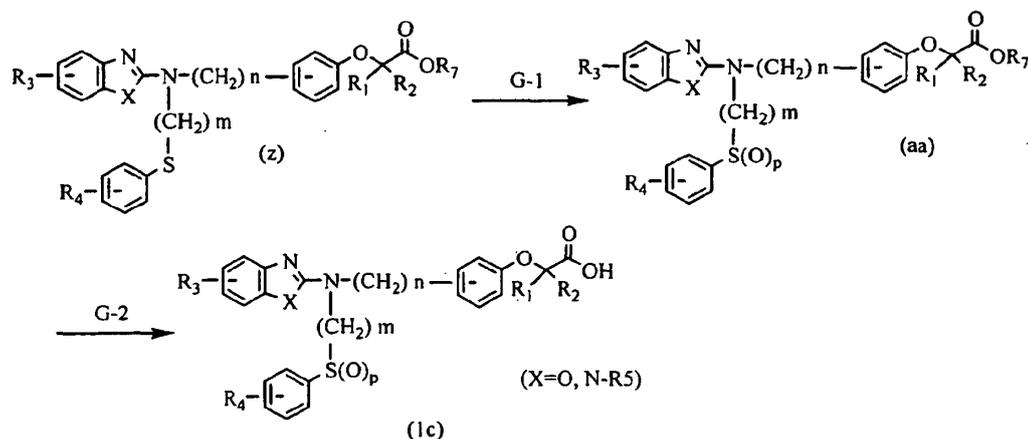
etilo se disuelve en un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, tolueno, o DMF. Con posterioridad, se añade a esto una base inorgánica o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Con posterioridad, se añade a esto un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo. La mezcla resultante y el compuesto fenólico (x) producido en la tercera etapa se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas enfriando con hielo o a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. El éster se selecciona apropiadamente entre ésteres *terc*-butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

La quinta etapa (F-5) avanza como sigue. En el caso en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la cuarta etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra parte, en el caso en el que se utiliza un éster *terc*-butílico o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido en la cuarta etapa, el compuesto éster resultante que sirve como compuesto de partida de la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, seguido de adición

de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

5 Esta ruta de síntesis posibilita una síntesis de compuestos satisfactoria (1b), incluso cuando  $R_6$  es un átomo de hidrógeno. En este caso ( $R_6 = H$ ), no se requiere el procedimiento de la tercera etapa F-3.

### 10 Esquema de Reacción G



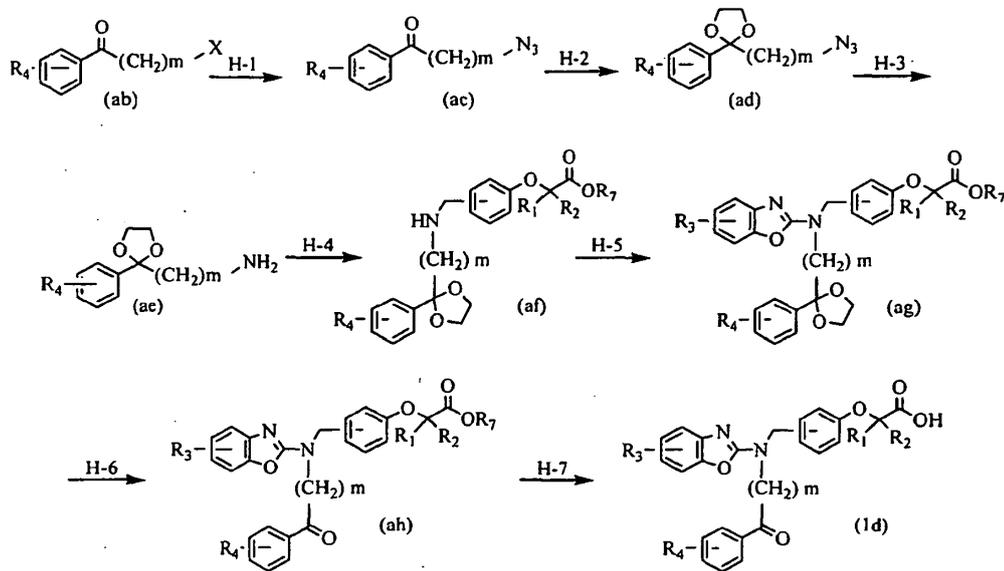
15 El método de producción representado por el esquema de reacción G incluye las siguientes etapas: El compuesto (z) obtenido en el curso del esquema de reacción A se oxida; y el compuesto oxidado es sometido a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1c) de la presente invención.

20 La primera etapa (G-1) avanza como sigue. El compuesto (z) producido en la cuarta etapa de esquema de reacción A se disuelve en un disolvente tal como cloroformo o diclorometano. Con posterioridad, el compuesto (z) se oxida mediante el uso de un peróxido tal como ácido m-cloroperbenzoico o  $H_2O_2$  agitando durante 25 varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura

ambiente.

La segunda etapa (G-2) avanza como sigue. En el caso en el que R<sub>7</sub> forma un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali, el compuesto éster se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. En el caso en el que R<sub>7</sub> forma un éster terc-butílico o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido, el compuesto éster se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, y se añade un ácido tal como ácido trifluoroacético a la solución, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

## Esquema de Reacción H



El método de producción representado por el esquema de reacción H incluye las siguientes etapas: Un haluro (ab) se hace reaccionar con azida sódica, para producir de este modo un compuesto de azida (ac); el radical carbonilo en el compuesto de azida (ac) se protege con un compuesto tal como acetal, para producir de este modo un compuesto acetálico (ad); el compuesto acetálico (ad) se reduce para producir de este modo un compuesto amínico (ae); el compuesto amínico (ae) es transformado en un compuesto (ag) de una manera similar a las descritas en los esquemas de reacción (A-2) y (A-3); el compuesto (ag) es transformado en un cetocompuesto (ah) a través de desprotección; y el cetocompuesto (ah) es sometido a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1d) de la presente invención.

La primera etapa (H-1) avanza como sigue. Un haluro (ab) se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade una cantidad necesaria de azida sódica, y la mezcla resultante se agita a una temperatura entre la

temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas.

5 La segunda etapa (H-2) avanza como sigue. El compuesto de azida (ac) se disuelve en un disolvente tal como benceno, tolueno, cloroformo, o diclorometano. En presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), la solución se hace reaccionar con etilenglicol  
10 agitando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. El grupo protector con respecto al radical carbonilo no está limitado a un grupo etilendioxi, y se puede utilizar un alcanodiol adecuado para proteger el radical carbonilo.

15 La tercera etapa (H-3) avanza como sigue. El compuesto acetálico (ad) se disuelve en una mezcla de un disolvente tal como THF o 1,4-dioxano y agua o una solución acuosa de hidróxido de sodio. A esto se le añade  
20 una cantidad necesaria de triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y la mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas.

25 La cuarta etapa (H-4) puede avanzar de una manera similar a la descrita en el esquema de reacción (A-2).

30 La quinta etapa (H-5) puede avanzar de una manera similar a la descrita en el esquema de reacción (A-3).

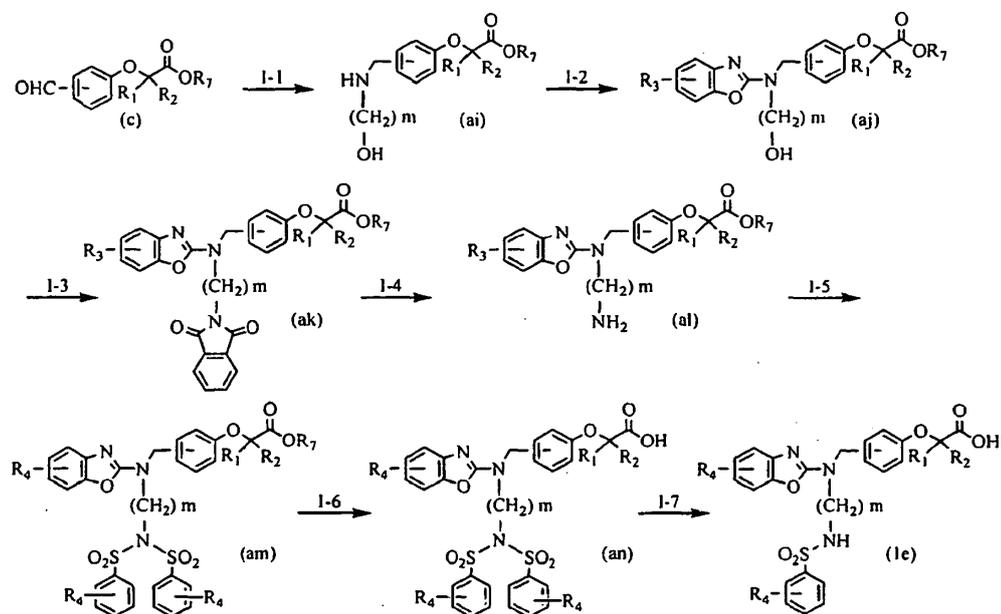
35 La sexta etapa (H-6) avanza como sigue. El compuesto resultante (ag) obtenido en la primera etapa se disuelve en un disolvente tal como dioxano, THF, o acetona. A esto se le añade una cantidad necesaria de un ácido tal como

PPTS o ácido clorhídrico, y la mezcla se deja reaccionando a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente agitando durante varias horas a 24 horas.

5

La séptima etapa (H-7) avanza como sigue. En el caso en el que se utiliza un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali en la cuarta etapa, el cetocompuesto (ah) que  
10 sirve como compuesto de partida de la séptima etapa se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando  
15 durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. Por otra  
20 parte, en el caso en el que se utiliza un éster terc-butílico o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido en la cuarta etapa, el cetocompuesto que sirve como compuesto de partida de la séptima etapa se disuelve en un disolvente tal como  
25 diclorometano o cloroformo, seguido de adición de un ácido tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

## Esquema de Reacción I



5 El método de producción representado por el esquema de reacción I incluye las siguientes etapas: El compuesto aldehídico (c) producido en el esquema de reacción (A-1) se hace reaccionar con un amino alcohol, y la mezcla de reacción se reduce para producir de este modo un compuesto aminoalcohólico (ai); el compuesto aminoalcohólico (ai) se hace reaccionar con 2-halobenzoxazol, para producir de este modo un compuesto alcohólico (aj); se introduce ftalimiduro de potasio en el compuesto alcohólico (aj); el compuesto resultante se hace reaccionar con hidrazina, para producir de este modo un compuesto amínico (al); el compuesto amínico (al) es transformado en un compuesto de sulfonamida (am); el compuesto de sulfonamida (am) se hidroliza; y el compuesto resultante se somete a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1e) de la presente invención.

10

15

20

La primera etapa (I-1) avanza como sigue. El

compuesto aldehídico (c) se disuelve en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. Con posterioridad, se añaden un aminoalcohol seleccionado adecuadamente y un ácido tal como ácido acético, seguido de reducción con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ). La reacción se lleva a cabo agitando la mezcla con refrigeración o a temperatura ambiente durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La segunda etapa (1-2) avanza como sigue. El compuesto aminoalcohólico (ai) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, o acetonitrilo. A esto se le añade un 2-halobenzoxazol tal como 2-clorobenzoxazol en presencia de una cantidad necesaria de una base inorgánica tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La tercera etapa (1-3) avanza como sigue. El compuesto alcohólico (aj) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, o tolueno. Con posterioridad, se añade a esto ftalimiduro de potasio. En condiciones de reacción de Mitsunobu, la mezcla se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas.

La cuarta etapa (I-4) avanza como sigue. El compuesto de ftalimida (ak) se disuelve en un disolvente

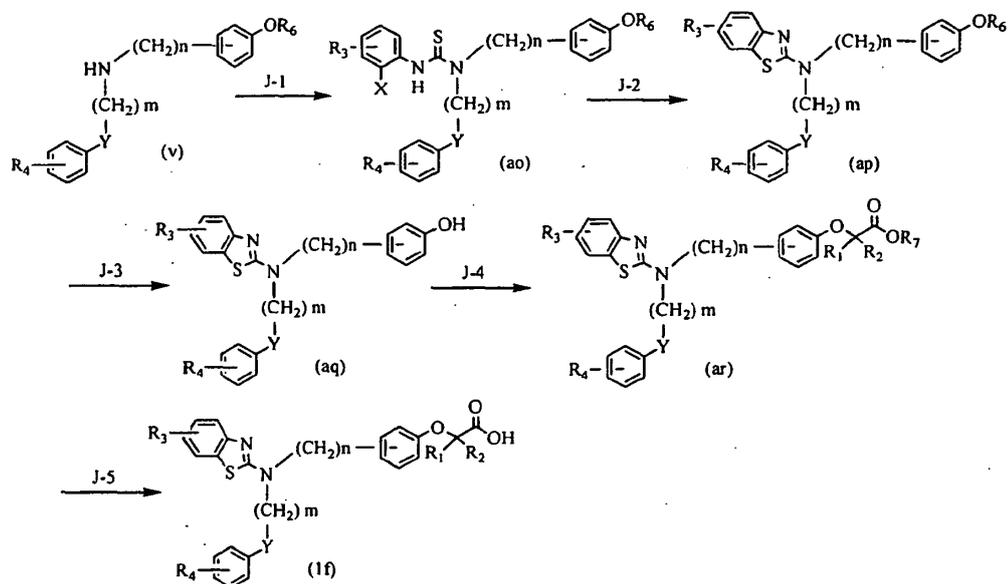
tal como metanol, etanol, o isopropanol. Con posterioridad, se añade a esto hidrazina, y la mezcla se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante  
5 varias horas a 24 horas.

La quinta etapa (I-5) avanza como sigue. El compuesto amínico (al) se disuelve en un disolvente tal como DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, THF, o cloroformo. A  
10 esto se le añade cloruro de arilsulfonilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . La mezcla de reacción se agita con refrigeración o a en torno al punto de ebullición del  
15 disolvente durante varias horas a 24 horas.

La sexta etapa (1-6) avanza como sigue. El compuesto de sulfonamida (am) se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo. Con posterioridad, un ácido  
20 tal como ácido trifluoroacético, y la mezcla resultante se agita durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

La séptima etapa (I-7) avanza como sigue. El  
25 compuesto de ácido carboxílico (an) se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF. Con posterioridad, se añade a esto una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o una de sus soluciones acuosas, y la mezcla se  
30 agita con refrigeración, o entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente durante varias horas a 24 horas.

## Esquema de Reacción J



El método de producción representado por el esquema de reacción J incluye las siguientes etapas: El compuesto (v) producido en la etapa de reacción F-1 se hace reaccionar con isotiocianato de 2-halofenilo, para producir de este modo a un compuesto de tiourea (ao); el compuesto de tiourea (ao) se hace reaccionar con paladio para producir de este modo un compuesto de benzotiazol (ap); el compuesto de benzotiazol (ap) se transforma en un compuesto fenólico (aq), que después se transforma en un compuesto éster (ar); y el compuesto éster (ar) se somete a hidrólisis, para producir de este modo el compuesto (1f) de la presente invención.

La primera etapa (J-1) avanza como sigue. El compuesto (v) producido en la etapa de reacción F-1 se disuelve en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahydrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, o cloroformo, y a la solución se le añade isotiocianato de 2-halofenilo, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura

ambiente. Los ejemplos del halógeno incluyen bromo y yodo.

La segunda etapa (J-2) avanza como sigue. El compuesto de tiourea (ao) se disuelve en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, tolueno, o diclorometano, y un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ , o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y, si fuera necesario, se añade a la solución un ligando seleccionado adecuadamente tal como dppf, dppp, dppe, o  $\text{Ph}_3\text{P}$ , seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente (en una atmósfera de gas inerte, si fuera necesario).

La tercera etapa (J-3) avanza como sigue. En el caso en el que  $\text{R}_6$  forma cualquier éster (p. ej.,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) que sea hidrolizado fácilmente con un álcali, el compuesto (ap) se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o carbonato de potasio o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se neutraliza o acidula mediante el uso de un ácido tal como una solución acuosa de cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido. En el caso en el que se utiliza  $\text{R}_6$  un éster metoximetílico o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido, el compuesto (ap) se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, y se añade a la solución un ácido tal como ácido clorhídrico a la solución, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con

refrigeración o a temperatura ambiente. En el caso en el que  $R_6$  es un grupo sililo tal como *terc-butildimetilsililo*, el compuesto (ap) se disuelve en un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 5 diclorometano, o cloroformo, y se añade a la solución un compuesto de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutylamonio, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno a la temperatura de 10 ebullición del disolvente. En este caso, la reacción se puede realizar disolviendo el compuesto (ap) en un disolvente tal como DMF, etanol, o metanol, añadiendo una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, o hidróxido de litio a la solución, y agitando la mezcla 15 durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente.

La cuarta etapa (J-4) avanza como sigue. El 20 compuesto fenólico de partida (aq) se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, o tolueno, y después se hace reaccionar con un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico tal como un éster de ácido láctico o un éster de ácido 2-hidroxi-butírico en 25 condiciones de reacción de Mitsunobu. Alternativamente, se introduce un grupo eliminable tal como un grupo metanosulfonilo o un grupo *p*-toluenosulfonilo en el compuesto fenólico de partida (aq), y el producto se hace reaccionar con éster de ácido 2-hidroxicarboxílico 30 agitando durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente en presencia de una base inorgánica tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. 35 Alternativamente, el compuesto fenólico de partida (aq)

se disuelve en un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, o tolueno, y la solución se hace reaccionar con un éster de ácido 2-halocarboxílico tal como 2-bromopropionato de etilo o 2-bromobutirato de etilo  
5 agitando durante varias horas a 24 horas a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente en presencia de una base inorgánica tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

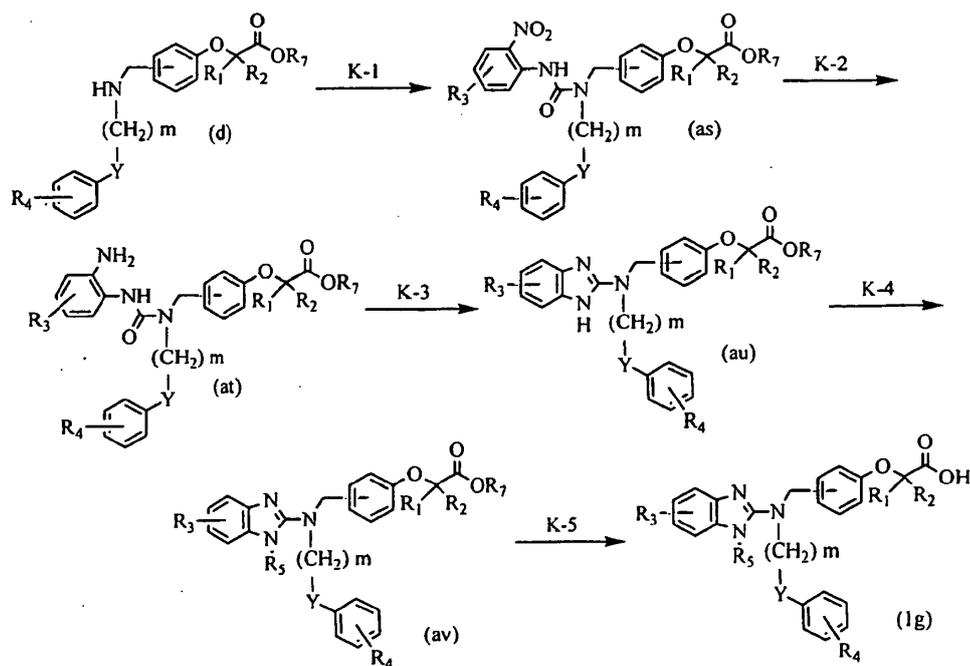
10

La quinta etapa (J-5) avanza como sigue. En el caso en el que  $\text{R}_7$  forma un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali, el compuesto éster se disuelve en un disolvente  
15 tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración, o a una temperatura entre la  
20 temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. En el caso en el que  $\text{R}_7$  forma un éster terc-butílico o cualquier éster que sea fácilmente  
25 descompuesto por un ácido, el compuesto éster se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, y se añade un ácido tal como ácido trifluoroacético a la solución, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura  
30 ambiente.

Se debe observar, que cuando se emplea el esquema de reacción J, el compuesto objetivo (1f) se puede producir a partir de un compuesto de partida (v) en el que  $\text{R}_6$  es  
35 un átomo de hidrógeno. En este caso, no se requiere la

tercera etapa (J-3).

### Esquema de Reacción K



5

El método de producción representado por el esquema de reacción K incluye las siguientes etapas: Un compuesto amínico (d) obtenido en el curso del esquema de reacción A se hace reaccionar con isocianato de 2-nitrofenilo, para producir de este modo un nitrocompuesto (as); el nitrocompuesto se reduce para producir de este modo un compuesto de urea (at); el compuesto de urea (at) se hace reaccionar con un ácido para producir de este modo un compuesto éster (au); si fuera necesario, el compuesto éster (au) se hace reaccionar con un haluro para producir de este modo un compuesto N-sustituido (av); y el compuesto (av) se hidroliza para producir de este modo el compuesto (1g) de la presente invención.

20

La primera etapa (K-1) avanza como sigue. El compuesto amínico (d) se disuelve en un disolvente tal

como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, o cloroformo, y se añade a la solución una cantidad necesaria de isocianato de 2-nitrofenilo que puede tener un sustituyente, seguido de  
5 agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente.

La segunda etapa (K-2) avanza como sigue. El nitrocompuesto (as) se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, o dioxano, y después  
10 se reduce mediante el uso de un catalizador metálico tal como paladio-carbono en hidrógeno o en presencia de ácido fórmico.

La tercera etapa (K-3) avanza como sigue. El compuesto de urea de partida (at) se disuelve en un disolvente tal como cloroformo o tolueno, y la solución se agita durante varias horas a 24 horas en presencia de una cantidad necesaria de un ácido tal como oxiclorigenato de  
15 fósforo, tricloruro de fósforo, o pentacloruro de fósforo a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno a la temperatura de ebullición del disolvente.  
20

La cuarta etapa (K-4) avanza como sigue. El compuesto éster (au) se disuelve en un disolvente tal como DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, o THF, y la solución se hace reaccionar con un haloalcano tal como yodometano, un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, o un compuesto similar agitando durante  
25 varias horas a 24 horas con refrigeración o a una temperatura en torno al punto de ebullición del disolvente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ .  
30

La quinta etapa (K-5) avanza como sigue. En el caso en el que R<sub>7</sub> forma un éster metílico, un éster etílico, o cualquier éster que sea hidrolizado fácilmente con un álcali, el compuesto N-sustituido (av) se disuelve en un disolvente tal como metanol, etanol, o THF; una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, o se añade a esto una de sus soluciones acuosas; y la mezcla se deja reaccionando durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a una temperatura entre la temperatura ambiente y en torno al punto de ebullición del disolvente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidula mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico. En el caso en el que R<sub>7</sub> forma un éster terc-butílico o cualquier éster que sea fácilmente descompuesto por un ácido, el compuesto (av) se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, y se añade a la solución un ácido tal como ácido trifluoroacético, seguido de agitación de la mezcla durante varias horas a 24 horas con refrigeración o a temperatura ambiente. Se debe observar que, cuando R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno, no se requiere la cuarta etapa (K-4).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden producir a través de cualquiera de los métodos anteriormente mencionados. Los productos obtenidos de este modo se pueden purificar según se necesite a través de un método de purificación habitual tal como recristalización o cromatografía en columna. Los compuestos se pueden convertir en las sales o solvatos deseados anteriormente mencionados a través de un procedimiento rutinario, según se necesite.

Como se describe en relación al Ejemplo de Ensayo mencionado más abajo, los compuestos de la presente

invención producidos de este modo ejercen un efecto de activación selectiva sobre PPAR $\alpha$ . De este modo, estos compuestos son útiles como fármaco para la prevención y/o el tratamiento de estados patológicos de mamíferos (incluyendo seres humanos) tales como hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes (p. ej., nefropatía diabética), inflamación, y enfermedades cardíacas, sin ocasionar aumento de peso corporal u obesidad.

10

El fármaco de la presente invención contiene, como ingrediente activo, el presente compuesto (1) o una de sus sales. No se impone una limitación concreta sobre la forma de administración, y la forma de administración se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el propósito del tratamiento, y se selecciona entre, por ejemplo, formas sólidas perorales, formas líquidas perorales, inyectables, supositorios, preparaciones externas, soluciones oftálmicas, gotas nasales, gotas oculares, y parches. Estas formas de administración se pueden producir mezclando el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y a través de cualquier método de preparación conocido en la técnica.

15

20

Cuando se prepara un producto farmacéutico sólido oral, el presente compuesto (1) se mezcla con un diluyente (y, si fuera necesario, un aditivo tal como un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un agente edulcorante, o un agente aromatizante), y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo un producto farmacéutico sólido oral tal como comprimidos, gránulos, polvo, o cápsulas. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del diluyente incluyen lactosa, cloruro de sodio,

25

30

35

glucosa, almidón, celulosa microcristalina, y ácido silícico; los ejemplos del aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, gelatina licuada, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona; los ejemplos del disgregante incluyen polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, y estearato de monoglicerilo; los ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, sal estearato, bórax, y polietilenglicol; los ejemplos del agente colorante incluyen  $\beta$ -caroteno, sesquióxido de hierro amarillo, y caramelo; y los ejemplos del agente edulcorante incluyen sacarosa y piel de naranja.

15 Cuando se prepara un producto farmacéutico líquido para su administración oral, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un agente edulcorante, un tampón, un estabilizador, o un conservante, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo un producto farmacéutico líquido administrado oralmente tal como un medicamento de disolución interna, jarabe, o elixir. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del agente edulcorante incluyen sacarosa; los ejemplos del tampón incluyen citrato de sodio; los ejemplos del estabilizador incluyen tragacanto; y los ejemplos del conservante incluyen éster p-hidroxibenzoato.

30 Cuando se prepara un inyectable, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un regulador del pH, un estabilizador, o un agente isotónico, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo un inyectable tal como un inyectable subcutáneo, un

inyectable intramuscular, o un inyectable intravenoso. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del regulador del pH incluyen fosfato de sodio; los ejemplos del estabilizador incluyen  
5 piro sulfito de sodio; y los ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro de sodio.

Cuando se prepara un supositorio, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un  
10 portador o un tensioactivo, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo un supositorio. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del portador incluyen polietilenglicol y grasa dura, y  
15 los ejemplos del tensioactivo incluyen polysorbate 80.

Cuando se prepara un producto farmacéutico externo, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como una base, un polímero soluble en agua, un  
20 disolvente, un tensioactivo, o un conservante, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo preparaciones externas tales como líquidos o soluciones, cremas, geles, o pomadas. Los ejemplos de la base incluyen parafina líquida, Vaselina blanca, y lanolina purificada; los  
25 ejemplos del polímero soluble en agua incluyen polímero carboxivinílico; los ejemplos del disolvente incluyen glicerol y agua; los ejemplos del tensioactivo incluyen ésteres de ácidos grasos y polioxietileno; y los ejemplos  
30 del conservante incluyen éster p-hidroxibenzoato.

Cuando se prepara una solución oftálmica, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un regulador del pH, un estabilizador, un agente  
35 isotónico, o un conservante, y la mezcla resultante se

procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo una solución oftálmica. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del regulador del pH incluyen fosfato de sodio; los ejemplos del estabilizador incluyen piro-sulfito de sodio y EDTA; los ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro de sodio; y los ejemplos del conservante incluyen clorobutanol.

Cuando se prepara una gota nasal, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un regulador del pH, un estabilizador, un agente isotónico, o un conservante, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo una gota nasal. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del regulador del pH incluyen fosfato de sodio; los ejemplos del estabilizador incluyen piro-sulfito de sodio y EDTA; los ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro de sodio; y los ejemplos del conservante incluyen cloruro de benzalconio.

Cuando se prepara una gota ótica, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un regulador del pH, un tampón, un estabilizador, un agente isotónico, o un conservante, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo una gota ótica. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del regulador del pH y del tampón incluyen fosfato de sodio; los ejemplos del estabilizador incluyen piro-sulfito de sodio y EDTA; los ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro de sodio; y los ejemplos del conservante incluyen cloruro de benzalconio.

Cuando se prepara un parche, el presente compuesto (1) se mezcla con un aditivo tal como un espesante, un disolvente, un agente de entrecruzamiento, o un tensioactivo, y la mezcla resultante se procesa a través de un método rutinario, para producir de este modo un parche tal como un parche hidratado o una tirita. Tal aditivo puede ser un aditivo empleado generalmente en la técnica. Los ejemplos del espesante incluyen poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, poliacrilato de sodio, poli(acrilato de 2-etilhexilo), y copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno; los ejemplos del disolvente incluyen glicerol y agua; los ejemplos del agente de entrecruzamiento incluyen aminoacetato de dihidroxialuminio y gel de hidróxido de aluminio seco; y los ejemplos del tensioactivo incluyen ésteres de ácidos grasos y polioxietileno.

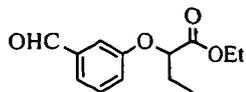
La dosis del fármaco de la presente invención difiere dependiendo de la edad, el peso corporal, y el estado del paciente y la manera y la frecuencia de administración, etc. La dosis diaria del presente compuesto (1) para un adulto es típicamente de 1 a 1.000 mg, y el fármaco se administra preferiblemente peroralmente o parenteralmente una vez al día o varias veces al día de una manera dividida.

#### **EJEMPLOS**

La presente invención se describirá a continuación en detalle por medio de ejemplos, que no de deben considerar limitantes de la invención.

#### **Ejemplo de Producción 1**

Síntesis de 2-(3-Formilfenoxi)butirato de etilo

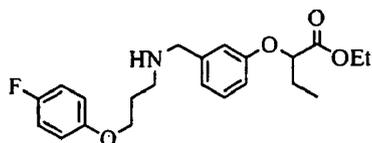


Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (18,3 g, 0,150 moles) en N,N-dimetilformamida (150 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto carbonato de potasio (22,80 g, 0,165 moles), y después 2-bromobutirato de etilo (29,26 g, 0,150 moles), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. La temperatura de la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo. Se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla de reacción se sometió a filtración, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo= 5/1), por medio de lo cual se obtuvo un aceite incoloro (35,29 g, 0,149 moles, 99,6%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,10 (t, J = 7Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7Hz, 3H), 1,99-2,06 (m, 2H), 4,23 (c, J = 7Hz, 2H), 4,65 (t, J = 6Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 9,95 (s, 1H).

### Ejemplo de Producción 2

Síntesis de 2-[3-[N-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]butirato de etilo



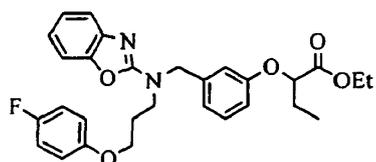
Se disolvió 2-(3-formilfenoxi)butirato de etilo (5,0 g, 21,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 mL). Con posterioridad, se añadió a esto 3-(4-fluorofenoxi)propilamina (4,65 g, 27,5 mmoles), y la

mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Con posterioridad, se añadieron a esto triacetoxiborohidruro de sodio (95%, 7,1 g, 31,8 mmoles) y una pequeña cantidad de ácido acético, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 30/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (6,7 g, 81%).

RMN  $^1\text{H}$ . (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,24 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,93-2,01 (m, 9H), 2,80 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,00 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,21 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,55 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 4H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 1H)

### Ejemplo de Producción 3

Síntesis de 2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butirato de etilo



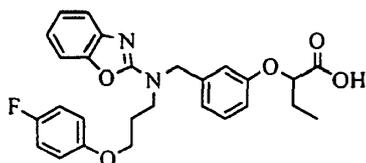
Se disolvió 2-[3-[N-[3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butirato de etilo (6,2 g, 15,9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), y a esto se le añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (3,1 g, 23,8 mmoles). Con posterioridad, se añadió a esto 2-clorobenzoxazol (2,9 g, 19,0 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche a 50°C. Con posterioridad, se añadió a esto una solución acuosa

saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 4/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (7,5 g, 93%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,05 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1:17 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,96 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,14 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,70 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,00 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,12 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,51 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,72 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,77 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,86-7,00 (m, 4H), 7,01 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,17 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 7$  Hz, 1H)

### Ejemplo 1

Síntesis de Ácido 2-[3-[[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



Se disolvió 2-[3-[[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butirato de etilo (7,3 g, 14,4 mmoles) en una mezcla disolvente de metanol-tetrahidrofurano (25 mL), y a esto se le añadió gota a gota una solución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (21,6 mL, 43,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60°C y se sometió a concentración a presión reducida. A esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Con

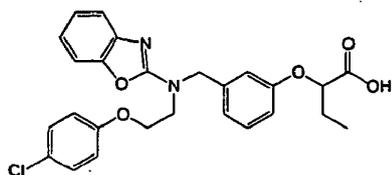
posterioridad, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 60/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (6,7 g, c.).

RMN  $H^1$  (900MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,04 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,73-6,93 (m, 7H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 2 al Ejemplo 30.

## Ejemplo 2

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico

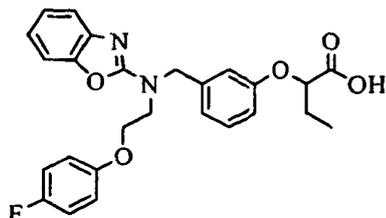


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,09 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,00 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 3,79-3,81 (m, 2H), 4,13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,1,3-7,25 (m, 5H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H).

**Ejemplo 3**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico

5



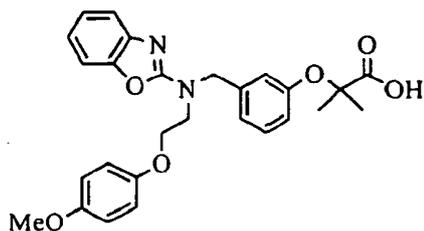
RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,96 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,79-1,89 (m, 2H), 3,8 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5 Hz, 2H), 9,61 (t, J = 7Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8Hz, 1H).

10

15

**Ejemplo 4**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



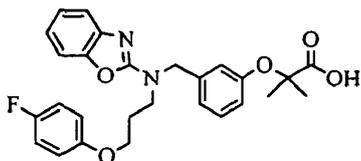
20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,59 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,78 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,71-6,81 (m, 4H), 6,81-7,05 (m, 5H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H).

**Ejemplo 5**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

5



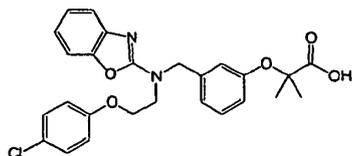
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,56 (s, 6H), 2,04 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,59 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,88 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,79-6,94 (m, 7H), 6,99 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,36 (d,  $J = 7$  Hz, 1H)

10

**Ejemplo 6**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

15



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,56 (s, 6H), 3,81 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,13 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,74 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,96 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,13-7,25 (m, 5H), 7,36 (d,  $J = 7$  Hz, 1H).

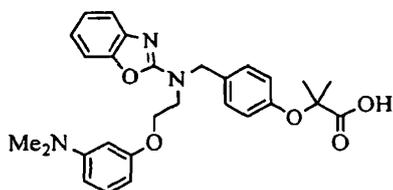
20

**Ejemplo 7**

Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(3-dimetilaminofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

25

30

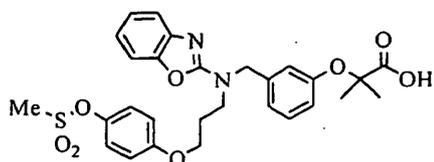


5 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,52 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 3,81 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,40 (d, 8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8Hz, 1H).

#### 10 **Ejemplo 8**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanosulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

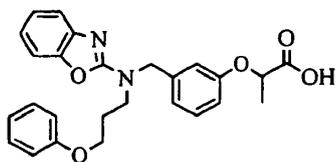
15



20 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,53 (s, 6H), 2,12 (s ancho, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,74 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 5H), 7,11-7,26 (m, 6H), 7,44 (d, J = 7 Hz, 1H)

#### **Ejemplo 9**

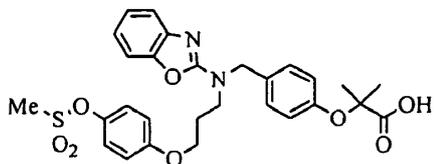
25 Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico



5 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,61 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,06 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,92 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,60-4,73 (m, 3H), 6,80-6,95 (m, 6H), 7,00 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,36 (d,  $J = 7$  Hz, 1H)

### Ejemplo 10

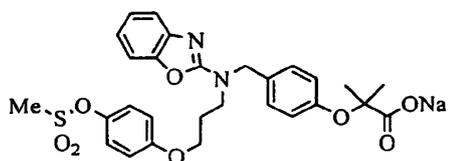
10 Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanosulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



15 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,58 (s, 6H), 2,15 (s ancho, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,80 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,00 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,83 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,16 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,19 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,31 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 11,40 (s ancho, 1H)

20

25 2-[4-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanosulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sodio

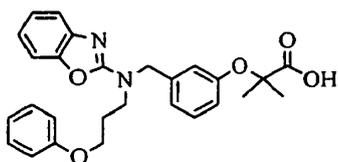


Se disolvió ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanosulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico (5,96 g, 10,7 mmoles) en metanol. A esto se le añadió una solución de NaOMe (580 mg, 10,7 mmoles) en metanol a temperatura ambiente, y después la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Con posterioridad, la mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida, y se añadió al producto concentrado resultante. El sólido obtenido de este modo se purificó, con lo que se obtuvo un polvo amorfo de color blanco (5,2 g, 84%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,61 (s, 6H), 2,03 (s ancho, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,56 (s ancho 2H), 3,88 (s ancho, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,81-6,83 (m, 4H), 7,01 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,14-1,18 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H)

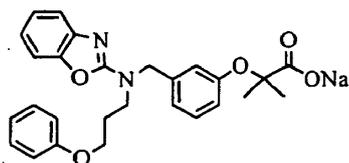
### Ejemplo 11

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS(m/z) 460 ( $M^+$ )

2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sodio



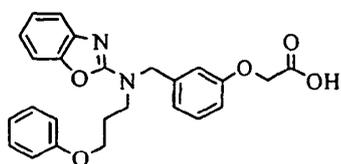
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,36 (s, 6H), 2,80 (quintete, J

= 7Hz, 2H), 3,69 (t, J = 7Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 4H), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8Hz, 1H).

5

**Ejemplo 12**

Síntesis de Ácido 3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxiacético

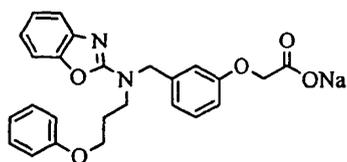


10

MS (m/z) 432 (M<sup>+</sup>)

3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxiacetato de sodio

15



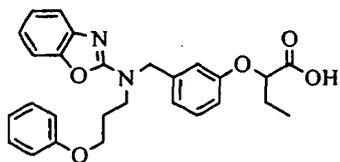
20

RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD δ 2,09 (quintete, J = 7Hz, 2H), 3,69 (t, J = 7Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,83-6,91 (m, 6H), 6,99 (td, J = 8, 1Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8, 1Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H).

**Ejemplo 13**

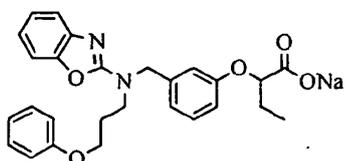
25

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 460 (M<sup>+</sup>)

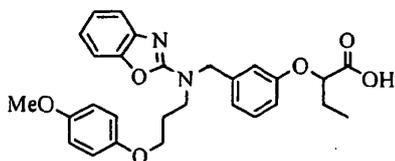
2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-  
5 fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butirato de sodio



10 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (t, J = 7Hz, 3H), 1,67-  
1,75 (m, 2H), 2,09-2,11 (m, 2H), 3,67 (t, J = 7Hz, 2H),  
3,99-4,03 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 3H), 6,90-  
7,00 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 3H),  
7,33 (d, J = 7Hz, 1H).

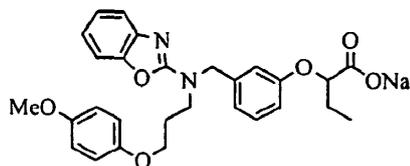
#### Ejemplo 14

15 Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-  
metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



20 MS (m/z) 490 (M<sup>+</sup>)

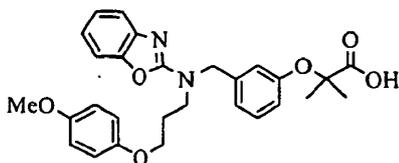
2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-  
metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butirato de sodio



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,09 (quintete,  $J = 6,6Hz$ , 2H), 3,67-3,73 (m, 5H), 3,95 (t,  $J = 6Hz$ , 2H), 4,35 (t,  $J = 6Hz$ , 1H), 4,74 (s, 2H), 6,78-6,90 (m, 7H), 7,00 (td,  $J = 8$ , 1Hz, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H).

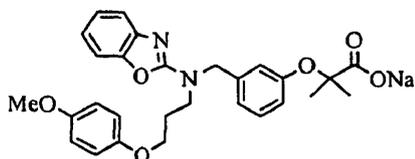
### Ejemplo 15

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 490 ( $M^+$ )

2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sodio

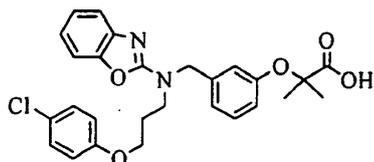


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,35 (s, 6H), 2,03 (quintete,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,60 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (t,  $J = 6Hz$ , 2H), 4,59 (s, 2H), 6,70-6,83 (m, 6H), 6,93 (t,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,08 (t,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,13 (d,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,29 (d,  $J = 8Hz$ , 1H).

**Ejemplo 16**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

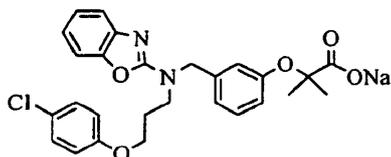
5



MS (m/z) 499 ( $M^+$ ), 496 ( $M^+ + 2$ )

10

2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sodio



15

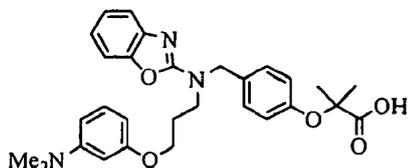
RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,35 (s, 6H), 2,08 (quintete,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,64 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 4,01 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,66 (s, 2H), 6,71 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 3H), 7,08 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7,13 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7,26-7,35 (m, 4H).

20

**Ejemplo 17**

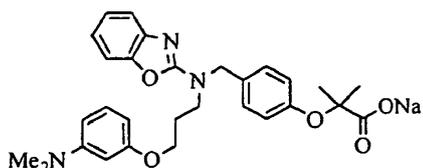
Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

25



MS (m/z) 489 (M<sup>+</sup>)

2-[4-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(3-  
 5 dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-  
 metilpropionato de sodio

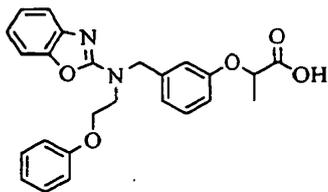


10 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,52 (s, 6H), 2,05-2,08 (m, 2H),  
 2,87 (s, 6H), 3,86 (t, J = 5Hz, 2H), 4,18 (t, J = 5Hz,  
 2H), 4,80 (s, 2H), 6,30-6,47 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 7,  
 2Hz, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,15-7,31 (m, 5H).

### Ejemplo 18

15

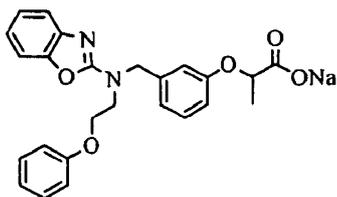
Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-  
 fenoxietil]aminometil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 432 (M<sup>+</sup>)

20

2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-  
 fenoxietil]aminometil]fenoxi]propionato de sodio



RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (d, J = 7Hz, 3H), 3,87

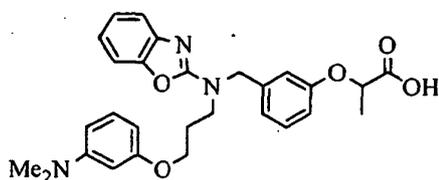
(t, J = 6Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6Hz, 2H), 4,75-4,80 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 8, 2Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8Hz, 1H).

5

**Ejemplo 19**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico.

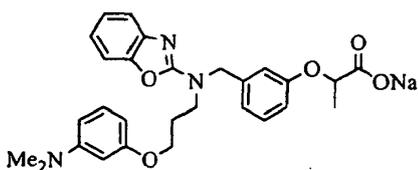
10



MS (m/z) 489 (M<sup>+</sup>)

15

2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de sodio



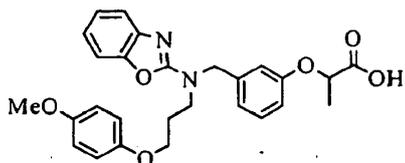
20

RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (d, J = 7Hz, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6Hz, 2H), 4,51-4,55 (m, 1H), 4,57 (d, J = 16Hz, 1H), 4,66 (d, J = 16Hz, 1H), 6,25-6,28 (m, 2H), 6,36 (dd, J = 11, 2Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8Hz, 1H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8Hz, 1H).

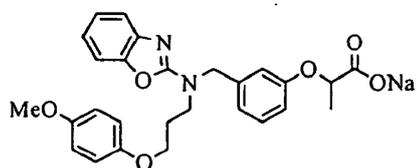
25

**Ejemplo 20**

Ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



5



-2-il)-N-3-(4-  
ometil]fenoxi]propionato de sodio

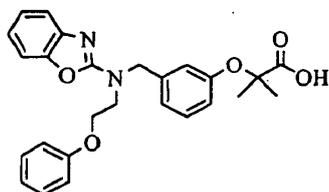
10

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,50 (d,  $J = 7Hz$ , 3H), 2,09 (quintete,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,68-3,75 (m, 5H), 3,94 (t,  $J = 6Hz$ , 2H), 4,58 (c,  $J = 7Hz$ , 1H), 4,74 (s, 2H), 6,78-6,87 (m, 7H), 7,00 (td,  $J = 8, 1Hz$ , 1H), 7,12-7,27 (m, 4H).

15

**Ejemplo 21**

Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



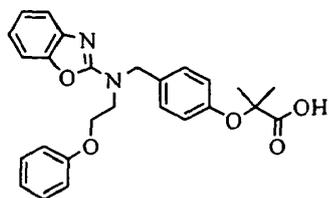
20

MS (m/z) 446 ( $M^+$ )

**Ejemplo 22**

25

Síntesis de Ácido 2-[4-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

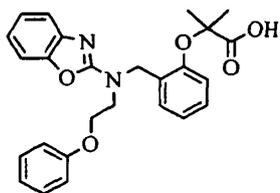


MS (m/z) 446 ( $M^+$ )

### Ejemplo 23

5

Síntesis de Ácido 2-[2-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



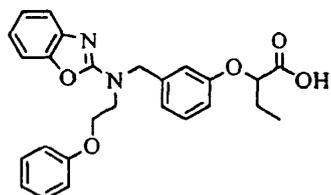
10

MS (m/z) 446 ( $M^+$ )

### Ejemplo 24

15

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico

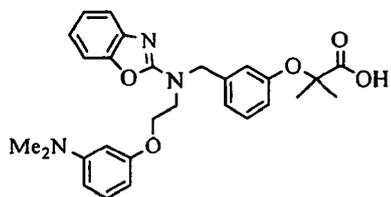


MS (m/z) 446 ( $M^+$ )

### Ejemplo 25

20

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-(3-dimetilaminofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

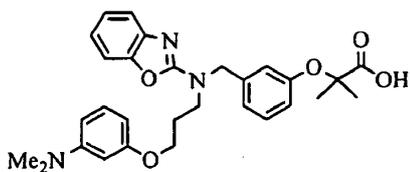


MS (m/z) 489 (M<sup>+</sup>)

### 5 Ejemplo 26

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

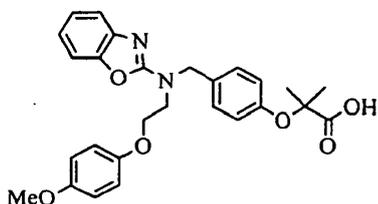
10



MS (m/z) 503 (M<sup>+</sup>)

### 15 Ejemplo 27

Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



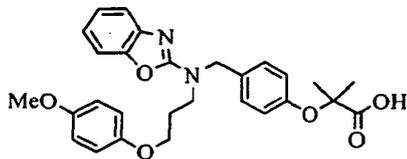
20

MS (m/z) 476 (M<sup>+</sup>)

### Ejemplo 28

Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

25

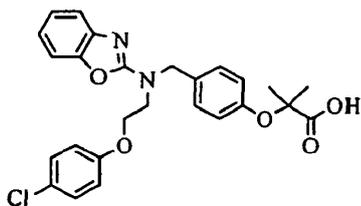


MS (m/z) 490 ( $M^+$ )

### Ejemplo 29

5

Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-(4-clorofenoxy)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico

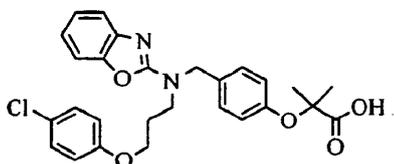


10 MS (m/z) 480 ( $M^+$ ), 482 ( $M^+ + 2$ )

### Ejemplo 30

15

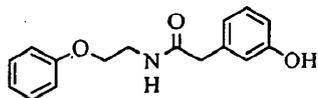
Síntesis de Ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-(4-clorofenoxy)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



20 MS (m/z) 494 ( $M^+$ ), 496 ( $M^+ + 2$ )

### Ejemplo de Producción 4

N-2-Fenoxietil-3-hidroxifenilacetamida

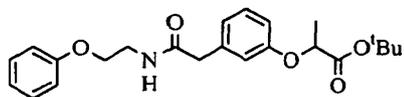


Se disolvió acetato de 3-hidroxifenilo (1,5 g, 9,88 mmoles) en diclorometano. A esto se añadieron WSC·HCl (2,82 g, 14,76 mmoles) y 2-fenoxietilamina (1,5 g, 10,95 mmoles), y después la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo, seguido de lavado con salmuera. La mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía, con lo que se obtuvieron 2,85 g, una cantidad estequiométrica, del compuesto objetivo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,38 (s, 2H), 3,61 (c, J = 5Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5Hz, 2H), 5,97 (ancho, 1H), 6,71-6,86 (m, 4H), 6,96 (t, J = 8Hz, 1H), 7,07-7,30 (m, 4H).

### Ejemplo de Producción 5

Síntesis de 2-[3-(N-2-Fenoxietilaminocarbonilmetil)-fenoxi]propionato de terc-butilo

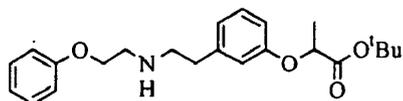


Se disolvió N-2-fenoxietil-3-hidroxifenilacetamida (1,4 g, 5,16 mmoles) en acetonitrilo (10 mL). A esto se añadieron 2-bromopropionato de terc-butilo (1,3 g, 6,19 mmoles) y carbonato de potasio (1,07 g, 7,74 mmoles), y después la mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida. A esto se le añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con

agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla secada se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía, con lo que se obtuvieron 1,14 g del compuesto objetivo en forma de un aceite de color amarillo pálido (Rendimiento 54%).

### Ejemplo de Producción 6

Síntesis de 2-[3-[2-(N-2-Fenoxietil)aminoetil]fenoxi]propionato de *terc*-butilo



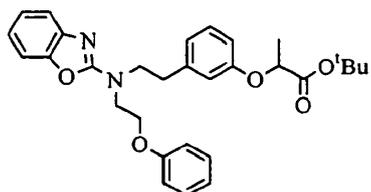
Se disolvió 2-[3-(2-fenoxietilaminocarbonilmetil)fenoxi]propionato de *terc*-butilo (1,14 g, 2,86 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0°C, y después se añadió a esto un complejo de borano-THF 1M en solución de THF (8,5 mL, 8,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, seguido de agitación durante 3 horas a 50°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar. Con posterioridad, se añadió a esto metanol y se sometió a concentración a presión reducida. Con posterioridad, se añadió cloroformo al producto concentrado. La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla secada se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía, con lo que se obtuvieron 940 mg del compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (Rendimiento 85%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H,) 1,56 (d,  $J = 7$ Hz, 3H), 2,79 (t,  $J = 7$ Hz, 2H), 2,93 (t,  $J = 7$ Hz, 2H), 3,01 (t,  $J = 5$ Hz, 2H), 4,05 (t,  $J = 5$ Hz, 2H), 4,60 (c,  $J = 7$ Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J = 2, 8$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,18 (t,  $J = 8$ Hz,

1H), 7,25-7,29 (m, 2H).

### Ejemplo de Producción 7

5 Síntesis de 2-[3-[2-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propionato de *terc*-butilo

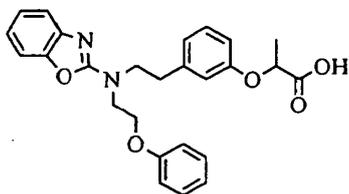


Se disolvió 2-[3-[2-(*N*-2-fenoxietil)aminoetil]-  
 10 fenoxi]propionato de *terc*-butilo (200 mg, 0,519 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida. Con posterioridad, se añadieron a esto 2-clorobenzoxazol (95 mg, 0,623 mmoles) y diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,623 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Una vez completada la  
 15 reacción, se añadió acetato de etilo. Se realizó el lavado con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía, con lo que se obtuvieron 266 mg, una  
 20 cantidad estequiométrica, del compuesto objetivo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H) 1,57 (d,  $J = 8$ Hz, 3H), 3,02 (t,  $J = 8$ Hz, 2H), 3,82-3,90 (m, 4H), 4,20 (t,  $J = 5$ Hz, 2H), 4,60 (c,  $J = 7$ Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J = 2, 8$ Hz, 1H), 6,72-7,02 (m, 6H), 7,18 (t,  $J = 8$ Hz, 1H), 7,14-7,29  
 25 (m, 4H), 7,36 (d,  $J = 8$ Hz, 1H).

### Ejemplo 31

30 Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propiónico



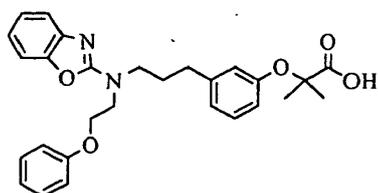
Se disolvió 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propionato de terc-butilo (266 mg, 0,530 mmoles) en diclorometano (3 mL). Con posterioridad, se añadió a esto ácido trifluoroacético (1 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación mediante TLC preparativa, con lo que se obtuvieron 115 mg del compuesto objetivo en forma de un aceite de color amarillo (Rendimiento 54%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,60 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 3,02 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 3,68-4,19 (m, 6H), 4,60 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 6,58 (s, 1H), 6,79 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 6,85 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,12 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7,20-7,28 (m, 5H), 7,44 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 31, se sintetizaron los compuestos del Ejemplo 32 al Ejemplo 73.

### Ejemplo 32

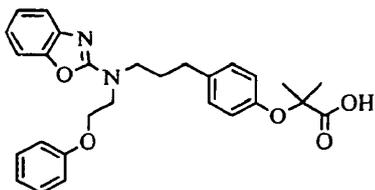
Síntesis de Ácido 2-[3-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 474 (M<sup>+</sup>)

### Ejemplo 33

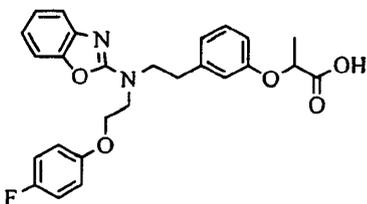
5 Síntesis de Ácido 2-[4-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 474 (M<sup>+</sup>)

### 10 Ejemplo 34

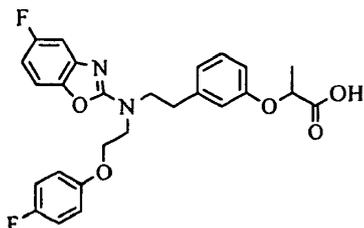
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



15 MS (m/z) 464 (M<sup>+</sup>)

### Ejemplo 35

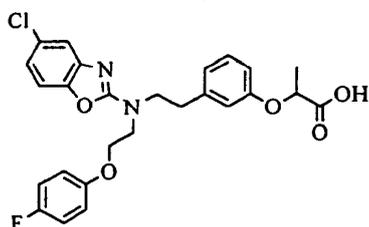
20 Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,57 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 2,90 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,64-3,80 (m, 6H), 4,65 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 6,67-7,12 (m, 11H).

5 **Ejemplo 36**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



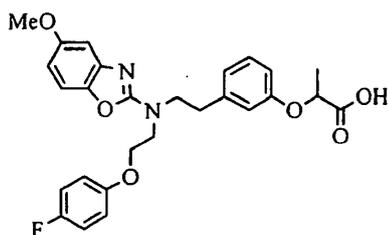
10

MS (m/z) 998 ( $M^+$ ), 500 ( $M^+ + 2$ )

**Ejemplo 37**

15

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-2-(4-fluorofenoxi)etil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]propiónico



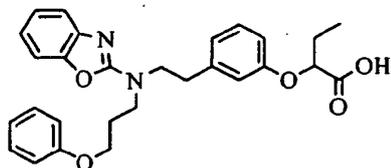
20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,50 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 2,84 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,53-3,95 (m, 9H), 4,61 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 6,51 (dd,  $J = 3, 9\text{Hz}$ , 1H), 6,63-6,92 (m, 7H), 7,02-7,30 (m, 3H)

**Ejemplo 38**

25

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]butírico

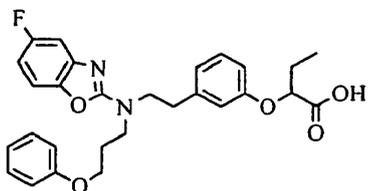


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,07 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,98-2,06 (m, 4H), 2,87 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,45-3,74 (4H, m), 3,92 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,55 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,25 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,33 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H).

### Ejemplo 39

10

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]butírico



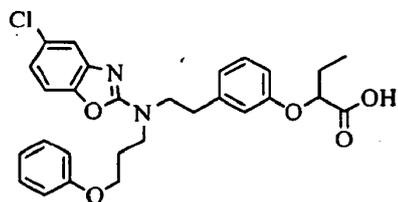
15

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,07 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3H), 1,98-2,06 (m, 4H), 2,91 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,49-3,74 (m, 4H), 3,95 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,56 (c,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 6,65-7,26 (m, 11H), 8,06 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H)

20

### Ejemplo 40

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]butírico

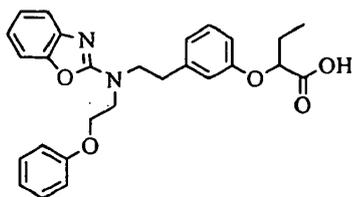


MS (m/z) 508 (M<sup>+</sup>), 510 (M<sup>+2</sup>)

### Ejemplo 41

5

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]butírico

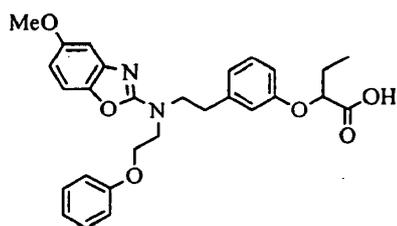


10 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (t, J = 7Hz, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,77-4,14 (m, 5H), 4,52 (c, J = 6Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 6H), 7,37 (d, J = 8Hz, 1H)

15

### Ejemplo 42

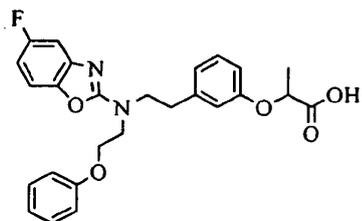
20 Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 490 (M<sup>+</sup>)

**Ejemplo 43**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propiónico



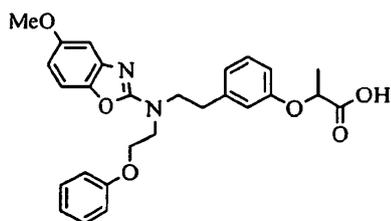
5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,60 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 3,00 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,70-4,18 (m, 6H), 4,67 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 6,90 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 6,95 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 7,10-7,30 (m, 5H)

10

**Ejemplo 44**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propiónico



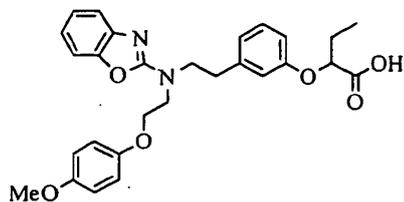
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,59 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 3,00 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,90-4,21 (m, 5H), 4,58 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 6,49 (s, 1H), 6,72 (dd,  $J = 2, 9\text{Hz}$ , 1H), 6,79-6,98 (m, 6H), 7,09 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7,21-7,30 (m, 2H)

20

**Ejemplo 45**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico

25

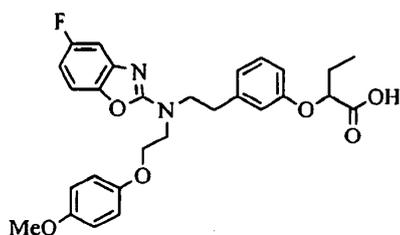


MS (m/z) 490 ( $M^+$ )

#### Ejemplo 46

5

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-yl)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico

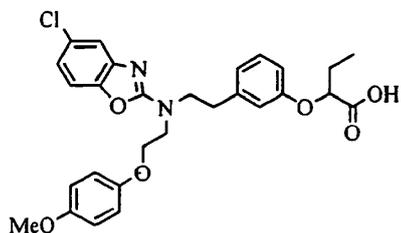


MS (m/z) 508 ( $M^+$ )

10

#### Ejemplo 47

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-yl)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



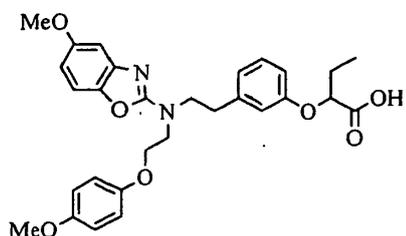
15

MS (m/z) 524 ( $M^+$ ), 52,6 ( $M^+ + 2$ )

#### Ejemplo 48

20

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-yl)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico

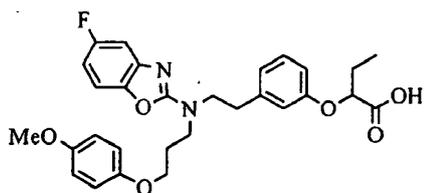


MS (m/z) 520 ( $M^+$ )

### Ejemplo 49

5

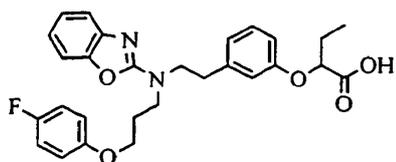
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]butírico



10 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,07 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 3H), 1,94-2,06 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,49-3,74 (m, 7H), 3,91 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,56 (c,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 6,74-7,26 (m, 11H)

### 15 Ejemplo 50

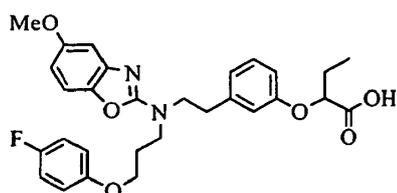
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]butírico



20 MS (m/z) 492 ( $M^+$ )

**Ejemplo 51**

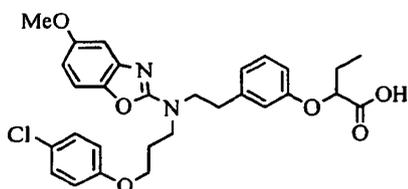
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-  
 fluorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-  
 5 il)]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 522 (M<sup>+</sup>)

10 **Ejemplo 52**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-  
 clorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-  
 15 il)]aminoetil]fenoxi]butírico

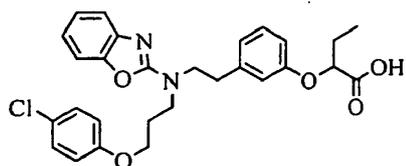


15

MS (m/z) 538 (M<sup>+</sup>), 540 (M<sup>+</sup>+2)

**Ejemplo 53**

20 Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]butírico

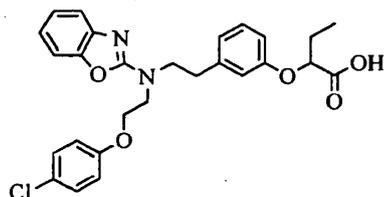


MS (m/z) 508 (M<sup>+</sup>), 510 (M<sup>+</sup>+2)

**Ejemplo 54**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico

5



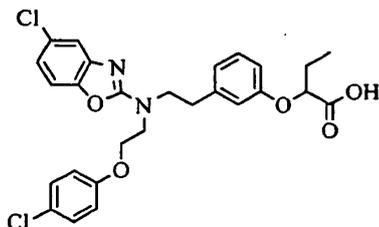
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,88 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,71 (t,  $J = 5Hz$ , 2H), 3,74 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 4,03 (t,  $J = 5Hz$ , 2H), 4,45 (t,  $J = 5Hz$ , 1H), 6,61-7,19 (m, 12H).

10

**Ejemplo 55**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico

15



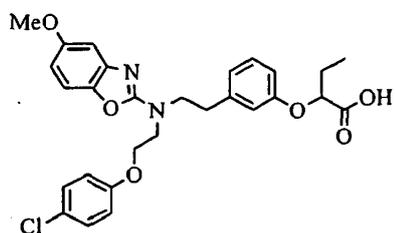
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,89 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,71-3,77 (m, 4H), 4,04 (t,  $J = 5Hz$ , 2H), 4,44 (t,  $J = 6Hz$ , 1H), 6,61-7,14 (m, 11H).

20

**Ejemplo 56**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-2-(4-clorofenoxi)etil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]butírico

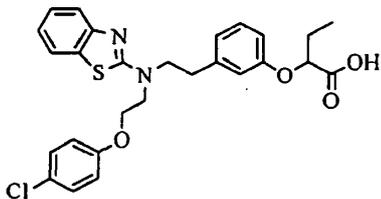
25



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,88 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,68 (s, 3H), 3,70-3,74 (m, 4H), 4,02 (t,  $J = 5Hz$ , 2H), 4,45 (t,  $J = 6Hz$ , 1H), 6,48-7,12 (m, 11H).

### Ejemplo 57

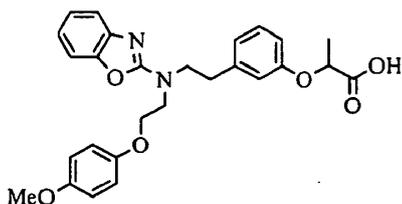
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,04 (t,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,00 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,80 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,84 (t,  $J = 5Hz$ , 2H), 4,15 (t,  $J = 5Hz$ , 2H), 4,53 (t,  $J = 5Hz$ , 1H), 6,79-7,63 (m, 12H).

### Ejemplo 58

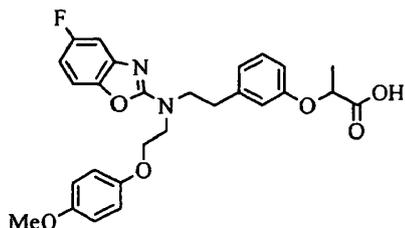
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 476 ( $M^+$ )

**Ejemplo 59**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



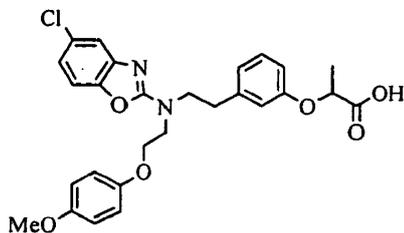
5

MS (m/z) 494 ( $M^+$ )

**Ejemplo 60**

10

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico

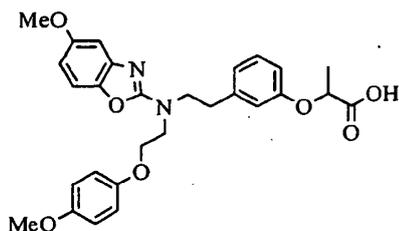


MS (m/z) 510 ( $M^+$ ), 512 ( $M^+ + 2$ )

15

**Ejemplo 61**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico

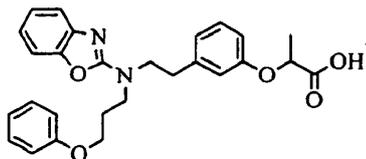


20

MS (m/z) 506 ( $M^+$ )

**Ejemplo 62**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico

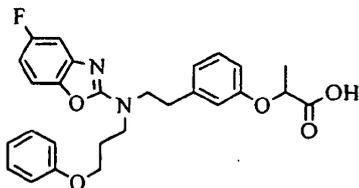


5

MS (m/z) 460 ( $M^+$ )

**Ejemplo 63**

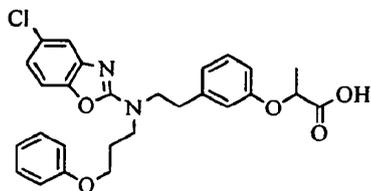
Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 478 ( $M^+$ )

15 **Ejemplo 64**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico

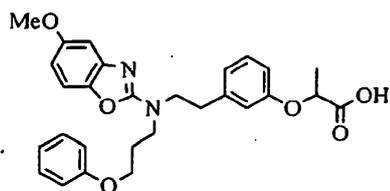


20 MS (m/z) 494 ( $M^+$ ), 496 ( $M^+ + 2$ )

**Ejemplo 65**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico

5

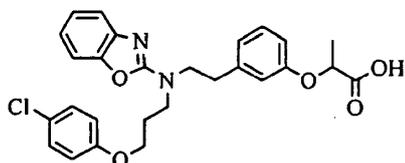


MS (m/z) 490 ( $M^+$ )

10

**Ejemplo 66**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]propiónico



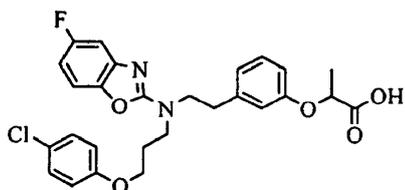
15

MS (m/z) 494 ( $M^+$ ), 496 ( $M^+ + 2$ )

**Ejemplo 67**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-clorofenoxi)propil-N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]propiónico

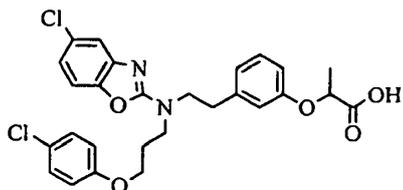
20



MS (m/z) 512 ( $M^+$ ), 514 ( $M^+ + 2$ )

**Ejemplo 68**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxy)propil]aminoetil]fenoxy]propiónico

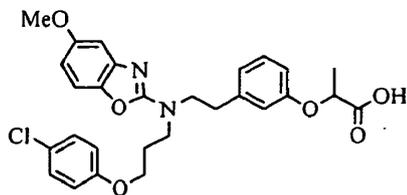


5

MS (m/z) 528 ( $M^+$ ), 530 ( $M^+ + 2$ ), 532 ( $M^+ + 4$ )

**Ejemplo 69**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-clorofenoxy)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxy]propiónico



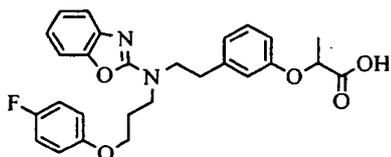
MS (m/z) 524 ( $M^+$ ), 526 ( $M^+ + 2$ )

15

**Ejemplo 70**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxy)propil]aminoetil]fenoxy]propiónico

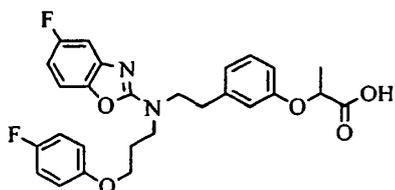
20



MS (m/z) 478 ( $M^+$ )

**Ejemplo 71**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]-  
 5 propiónico

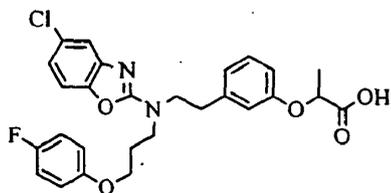


MS (m/z) 496 (M<sup>+</sup>)

10

**Ejemplo 72**

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]-  
 15 propiónico

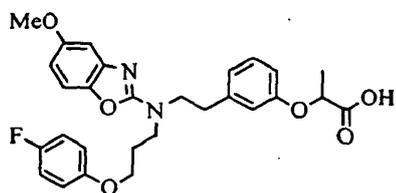


MS (m/z) 512 (M<sup>+</sup>), 514 (M<sup>+</sup>+2)

**Ejemplo 73**

20

Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-fluorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]propiónico

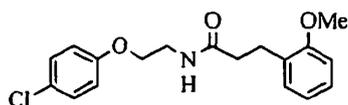


MS (m/z) 508 (M<sup>+</sup>)

### Ejemplo de Producción 8

5

Síntesis de N-(4-clorofenoxietil)-3-(2-metoxifenil)propanamida



10

Se disolvió ácido 3-(2-metoxifenil)propiónico (8,3 g, 46,2 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL), y a esto se le añadió gota a gota 4-clorofenoxietilamina (10,3 g, 60,0 mmoles) a temperatura ambiente. Con posterioridad, se añadió a esto gota a gota lentamente una solución (10 mL) de WSC·HCl (11,5 g, 60,0 mmoles) en cloruro de metileno enfriando con hielo, seguido de agitación durante la noche. Enfriando con hielo, se añadió a esto gota a gota ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y la mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (12,8 g, 83%).

15

20

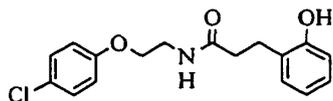
25

RMN H<sup>1</sup> (900MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,50 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,87 (s ancho, 1H), 6,75-6,84 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9 Hz, 2H)

**Ejemplo de Producción 9**

Síntesis de N-(4-clorofenoxietil)-3-(2-hidroxifenil)propanamida

5



Se disolvió N-(4-clorofenoxietil)-3-(2-metoxifenil)-propanamida (12,8 g, 38,3 mmoles) en cloruro de metileno (10,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto gota a gota lentamente una solución 1,0M de tribromuro de boro/cloruro de metileno (49,8 mL, 49,8 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Con posterioridad, se añadió a esto gota a gota lentamente agua enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y la mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo= 20/1), con lo que se obtuvo un sólido de color blanco (11,6 g, 95%).

10

15

20

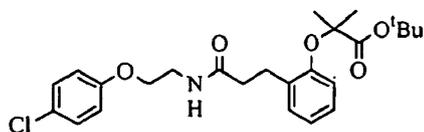
25

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,64 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,99 (s ancho, 1H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H)

**Ejemplo de Producción 10**

30

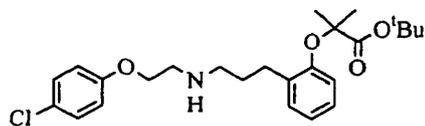
**Síntesis de 2-[2-[2-[N-2-(4-Clorofenoxi)etilaminocarbonil]etil]fenoxi]-2-metilpropionato de terc-Butilo**



Se disolvió *N*-(4-clorofenoxietil)-3-(2-hidroxifenil)propanamida (11,6 g, 36,3 mmoles) en acetonitrilo (15 mL), y se añadió a esto carbonato de potasio (15,0 g, 109 mmoles). Con posterioridad, se  
 5 añadió a esto 2-bromoisobutirato de terc-butilo (20,2 g, 90,7 mmoles), seguido de agitación durante 4 días a 70°C. Con posterioridad, se añadió agua a esto, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa  
 10 orgánica se lavó con salmuera, y la mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 50/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto  
 15 objetivo (7,4 g, 44%).

### Ejemplo de Producción 11

**Síntesis de 2-[2-[3-[*N*-2-(4-  
 20 Clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo**



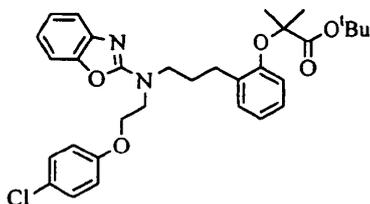
Se disolvió 2-[2-[2-[2-(4-clorofenoxi)etilamino-carbonil]etil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo  
 25 (7,4 g, 16,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL). Con posterioridad, se añadió gota a gota un complejo de borano-tetrahidrofurano 1,0M en solución en tetrahidrofurano (32,0 mL, 32,0 mmoles) a temperatura

ambiente, y la mezcla se agitó durante tres horas a 50°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución acuosa al 80% de etilamina enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 50/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (3,9 g, 54%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,40 (s, 9H), 1,58 (s, 6H), 1,83 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,67 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 2,70 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,99 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,03 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 6,68 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,82 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 6,84-6,88 (m, 1H), 7,05 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 9$  Hz, 2H)

### Ejemplo de Producción 12

**Síntesis de 2-[2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-Butilo**



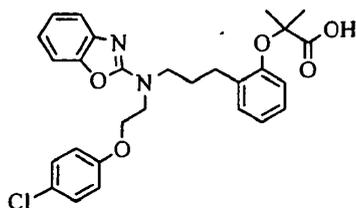
Se disolvió 2-[2-[3-[N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]-fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (3,9 g, 8,71 mmoles) en DMF (5,0 mL), y se añadió a esto gota a gota diisopropiletilamina (1,4 g, 10,5 mmoles). Con posterioridad, se añadió a esto gota a gota 2-clorobenzoxazol (1,6 g, 10,5 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a 70°C. Con posterioridad, se

añadió a esto agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla secada se sometió a concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo= 4/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (4,5 g, 90%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,37 (s, 9H), 1,57 (s, 6H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,71 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 9 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04-7,22 (m, 3H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H)

#### Ejemplo 74

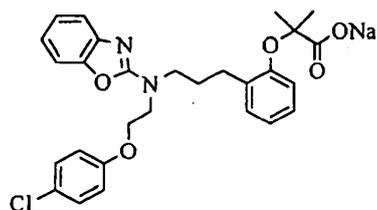
#### Síntesis de Ácido 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico



Se disolvió 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo (4,5 g, 7,87 mmoles) en cloruro de metileno (10,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto gota a gota una solución al 50% de ácido trifluoroacético/cloruro de metileno (6,8 g), y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sometió a concentración a presión reducida, se formó el azeotropo con tolueno, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice

(cloroformo/metanol = 50/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (3,3 g, 83%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,61 (s, 6H), 1,94-2,14 (ancho, 2H), 2,69 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 3,64 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 3,85 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,09 (t, 5 Hz, 2H), 6,70 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,89 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,00 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,16 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H)

10 2-[2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de sodio



15 Se disolvió ácido 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico (3,2 g, 6,28 mmoles) en metanol. A esto se le añadió una solución de NaOMe (340 mg, 6,28 mmoles) en metanol a temperatura ambiente, y después la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Con posterioridad, la mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida, y se añadió n-hexano al producto concentrado resultante. El sólido obtenido de este modo se purificó, con lo que se obtuvo un polvo amorfo de color blanco (2,7 g, 81%).

25 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,35 (s, 6H), 1,80-2,00 (ancho, 2H), 2,48-2,60 (ancho, 2H), 3,45-3,60 (ancho, 2H), 3,80 (s ancho, 2H), 4,05-4,13 (ancho, 2H), 6,70 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,87-7,01 (m, 3H), 7,08 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,14 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,28 (t,  $J = 8$  Hz, 1H)

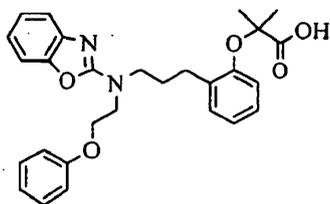
30 MS (FAB)  $m/z$  : 533 [ $(M^+ + 1) + 2$ ], 531 ( $M^+ + 1$ )

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 74, se sintetizó el compuesto del Ejemplo 75.

5 **Ejemplo 75**

**Síntesis de Ácido 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

10

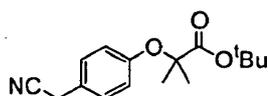


MS (m/z) 474 (M<sup>+</sup>)

**Ejemplo de Producción 13**

15

**Síntesis de 2-[4-(Cianometil)fenoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo**



20

Se añadieron 4-hidroxifenilacetoneitrilo (13,3 g, 100 mmoles) y carbonato de potasio (20,73 g, 150 mmoles) a dimetilformamida (75 mL). Con posterioridad, se añadió a esto 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo (50,41 mL, 250 mmoles), y la mezcla se agitó durante 24 horas a 80°C. La temperatura de la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y se añadió a esto acetato de etilo. Se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla resultante se sometió a concentración a presión

25

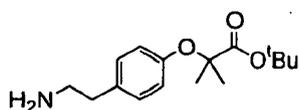
reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 7/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (18,62 g, 67,62 mmoles, 67,6%).

5

#### Ejemplo de Producción 14

#### Síntesis de 2-[4-(2-Aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo

10



15

20

25

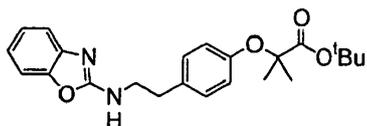
30

Se disolvió 2-[4-(cianometil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (5,50 g, 20,0 mmoles) en tetrahidrofurano (90 mL). Con posterioridad, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió a esto un complejo de borano-tetrahidrofurano en solución en tetrahidrofurano [BH<sub>3</sub>-THF 1,08M en THF (92,6 mL, 100 mmoles)], y la mezcla se agitó durante tres horas a 50°C. Con posterioridad, se añadió gradualmente ácido clorhídrico 1M a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato de sodio. El tetrahidrofurano se evaporó, y después se añadió cloroformo. Se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (5,16 g, 13,02 mmoles, 65,1%).

RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45(s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,67(t, J = 7Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7Hz, 2H), 6,80 (dt, J = 9, 3 Hz, 2H), 7,05 (dt, J = 9, 3 Hz, 2H).

**Ejemplo de Producción 15****Síntesis de 2-[4-[2-N-(Benzoxazol-2-il)aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-Butilo**

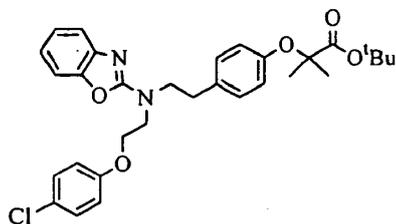
5



Se disolvió 2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (290 mg, 1,04 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto diisopropiletilamina (272  $\mu$ L, 1,56 mmoles), y después 2-clorobenzoxazol (145  $\mu$ L, 1,25 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla de reacción se sometió a filtración, concentración a presión reducida, y separación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (367 mg, 0,925 mmoles, 88,9%).

**Ejemplo de Producción 16**

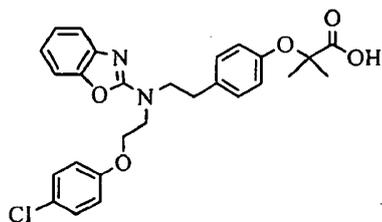
25 **Síntesis de 2-[4-[2-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo**



Se disolvió 2-[4-[2-N-(benzoxazol-2-il)aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (50 mg, 0,126 mmoles) en acetonitrilo (3 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto carbonato de cesio (62 mg, 0,189 mmoles) y 2-(4-clorofenoxi)-1-bromoetano (59 mg, 0,252 mmoles), y la mezcla se agitó durante 14 horas a 70°C. La temperatura de la mezcla se devolvió a la temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante TLC preparativa (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo= 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (26 mg, 0,0474 mmoles, 37,6%).

### Ejemplo 76

**Síntesis de Ácido 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**



Se disolvió 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (26 mg, 0,0474 mmoles) en diclorometano (6

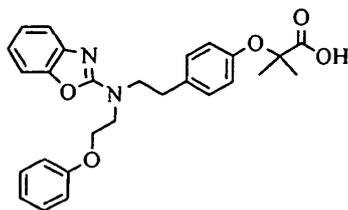
mL). Con posterioridad, se añadió a esto ácido trifluoroacético (0,5 mL), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a concentración a presión reducida y se formó el azeotropo con tolueno. Después de esto, se añadió a esto cloroformo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla resultante se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante TLC preparativa (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (23 mg, 0,0467 mmoles, 98,5%).

MS (FAB) m/z : 495 (M<sup>+</sup>+1)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 76, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 77 a 79.

### Ejemplo 77

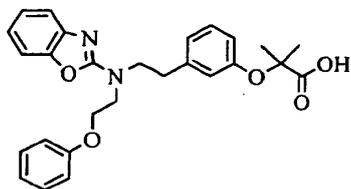
**Síntesis de Ácido 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**



MS (m/z) 460 (M<sup>+</sup>)

### Ejemplo 78

**Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

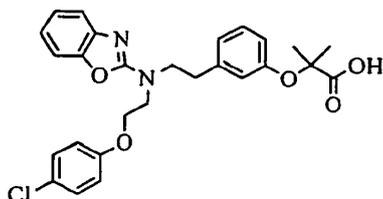


MS (m/z) 460 ( $M^+$ )

### Ejemplo 79

5

**Síntesis de Ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

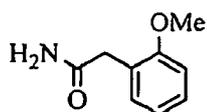


MS (FAB) m/z : 495 ( $M^+ + 1$ ), 497 [ $(M^+ + 1) + 2$ ]

10

### Ejemplo de Producción 17

**Síntesis de 2-Metoxifenilacetamida**



15

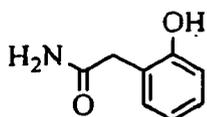
Se disolvió ácido 2-metoxifenilacético (10,0 g, 60,1 mmoles) en acetonitrilo (15 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto piridina (2,84 g, 36,1 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo [ $Boc_2O$  (19,6 g, 90,2 mmoles)]. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió hidrogenocarbonato de amonio (7,1 g, 90,2 mmoles). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de esto, el producto concentrado resultante se añadió a agua, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo, seguido

25

posteriormente de lavado sucesivamente con ácido clorhídrico 1M y salmuera. La mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El producto concentrado resultante se utilizó en Ejemplo de Producción 18 sin purificación.

### Ejemplo de Producción 18

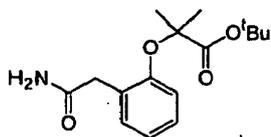
#### Síntesis de 2-Hidroxifenilacetamida



Se disolvió 2-metoxifenilacetamida (13,0 g, 78,6 mmoles) en cloruro de metileno (10,0 mL). Con posterioridad, se añadió lentamente gota a gota una solución 1,0M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (157 mL, 157 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Con posterioridad, se añadió a esto lentamente agua enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con cloroformo, seguido de lavado de la capa orgánica con salmuera, secado sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo= 20/1), con lo que se obtuvo un sólido de color blanco (1,8 g, 11,9 mmoles, 15%).

### Ejemplo de Producción 19

#### Síntesis de 2-[2-(Aminocarbonilmetil)fenoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo

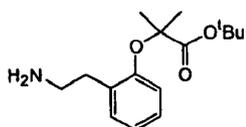


Se disolvió 2-hidroxifenilacetamida (1,2 g, 7,93 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), y se añadió a la solución carbonato de potasio (5,5 g, 39,6 mmoles). Con posterioridad, se añadió a la mezcla 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo (8,9 g, 39,6 mmoles), seguido de agitación a 80°C. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, seguido de lavado de la capa orgánica con agua. La mezcla se sometió a secado sobre sulfato de sodio, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 40/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (1,4 g, 4,87 mmoles, 61%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 6,10-6,35 (ancho, 2H), 6,75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,17 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 7$  Hz, 1H)

## 20 Ejemplo de Producción 20

### Síntesis de 2-[2-(2-Aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo



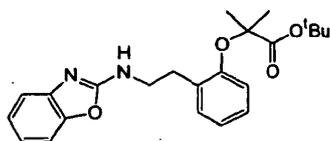
25 Se disolvió 2-[2-(aminocarbonilmetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,87 mmoles) en tetrahydrofurano (5,0 mL). Con posterioridad, en atmósfera de nitrógeno, se añadió a esto complejo de

borano-THF en solución en THF [BH<sub>3</sub>-THF 1,0M en THF (14,6 mL, 14,6 mmoles)], la mezcla se agitó durante tres horas a 50°C. Después de esto, se añadió a esto gradualmente ácido clorhídrico concentrado a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se alcalinizó con una solución acuosa de etilamina. Se añadió a esto acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 30/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (830 mg, 2,97 mmoles, 61%).

RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 2,09 (s ancho., 2H), 2,79 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7 Hz, 1H)

### Ejemplo de Producción 21

#### Síntesis de 2-[2-[2-N-(Benzoxazol-2-il)aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo

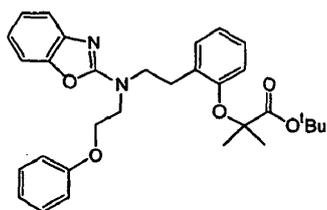


Se disolvió 2-[2-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-Butilo (762 mg, 2,73 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto diisopropiletilamina (422,6 mg, 3,27 mmoles), y después 2-clorobenzoxazol (502,4 mg, 3,27 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de

sodio. Después de esto, la mezcla de reacción se sometió a filtración, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo= 6/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (977 mg, 2,46 mmoles, 90%).

### Ejemplo de Producción 22

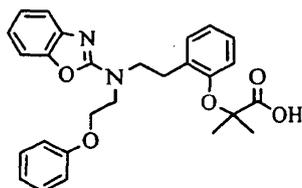
10 **Síntesis de 2-[2-[2-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo**



Se disolvió 2-[2-[2-(N-benzoxazol-2-il)aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *terc*-butilo (157 mg, 0,40 mmoles) en acetonitrilo (3,0 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto carbonato de cesio (282 mg, 0,87 mmoles) y bromuro de 2-fenoxietilo (160 mg, 0,80 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. La temperatura de la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo. Se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio. La mezcla de reacción se sometió a concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo= 4/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (85,3 mg, 0,17 mmoles, 41%).

**Ejemplo de Producción 80****Síntesis de Ácido 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

5



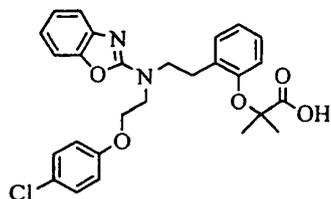
Se disolvió 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiionato de *terc-*butilo (85,3 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (3,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto una solución al 50% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sometió a concentración a presión reducida y se formó el azeotropo con tolueno. Se añadió cloroformo a la mezcla resultante, y se realizó el lavado sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio, concentración a presión reducida, y purificación mediante TLC preparativa (gel de sílice, cloroformo/metanol = 20/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (63,5 mg, 0,14 mmoles, 81%).

MS(m/z) 460 (M<sup>+</sup>)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 80, se sintetizó el compuesto del Ejemplo 81.

**Ejemplo de Producción 81****Síntesis de Ácido 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

30

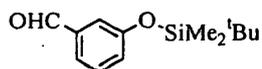


MS (m/z) 494 (M<sup>+</sup>), 496 (M<sup>+</sup>+2)

### Ejemplo de Producción 23

5

#### Síntesis de 3-*terc*-Butildimetilsililoxibenzaldehído



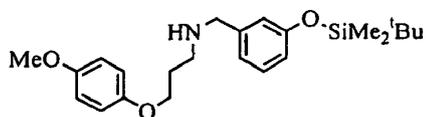
Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 40,9  
 mmoles) en acetonitrilo (10,0 mL). Con posterioridad, se  
 10 añadieron a esto carbonato de potasio (11,3 g, 81,9  
 mmoles), y después *terc*-butildimetilclorosilano (7,4 g,  
 49,1 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a  
 temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se  
 15 añadió a esto acetato de etilo, seguido posteriormente de  
 lavado sucesivamente con agua y salmuera, y secado sobre  
 sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción se  
 sometió a filtración, concentración a presión reducida, y  
 purificación mediante cromatografía en columna de gel de  
 sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 20/1), por medio de lo  
 20 cual se obtuvo en compuesto objetivo (9,1 g, 94%).

RMN H<sup>1</sup>(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 6,88  
 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H),  
 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H)

25

### Ejemplo de Producción 24

#### Síntesis de N-3-(4-Metoxifenoxi)propil-3-*terc*- butildimetilsililoxibencilamina



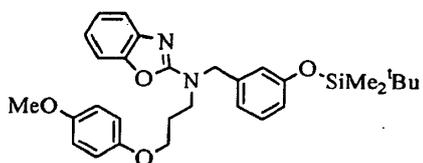
Se disolvió 3-*terc*-butildimetilsililoxibenzaldehído (1,5 g, 6,34 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto 3-(4-metoxifenoxi)propilamina (1,5 g, 8,25 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. A temperatura ambiente, se añadieron a esto triacetoxiborohidruro de sodio (1,75 g, 8,25 mmoles) y ácido acético (495 mg, 8,25 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche. A esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La mezcla resultante se sometió a secado sobre sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida, y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol = 50/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (1,9 g, 78%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,00 (s, 6H), 0,73 (s, 9H), 1,81 (m, 2H), 2,66 (s ancho, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,81 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 6,55 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,63 (s ancho, 5H), 6,73 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 7$  Hz, 1H)

### Ejemplo de Producción 25

25

#### Síntesis de N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)-propil-3-*terc*-butildimetilsililoxibencilamina

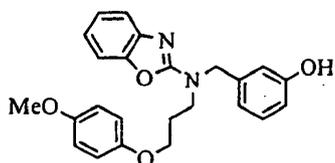


Se disolvió *N*-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-*terc*-butildimetilsililoxibencilamina (1,9 g, 5,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (768 mg, 5,9 mmoles). A la solución, se le añadió 2-clorobenzoxazol (912 mg, 5,94 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, seguido de lavado de la capa orgánica con salmuera, secado sobre sulfato de sodio anhidro, y concentración a presión reducida. La mezcla resultante se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (1,9 g, 73%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,05 (s, 9H), 0,85 (s, 6H), 1,97-2,03 (m, 2H), 3,60 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,87 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,65-6,80 (m, 7H), 6,91 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8$  Hz, 1H)

### Ejemplo de Producción 26

#### Síntesis de *N*-(Benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-hidroxi-bencilamina



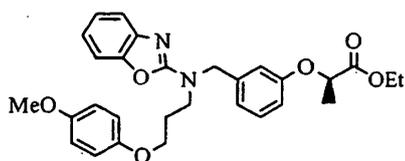
Se disolvió *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-*terc*-butildimetilsililoxibencilamina (1,9 g, 3,6 mmoles) en una mezcla disolvente de *N,N*-dimetilformamida/ $H_2O$  (10/1) (5,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto carbonato de cesio (1,2

g, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. Se añadió a esto ácido clorhídrico (1,0 mol/L). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, seguido de lavado de la capa orgánica con salmuera, secado sobre sulfato de sodio anhidro, y concentración a presión reducida. La mezcla resultante se sometió a purificación mediante cromatografía de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo = 5/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (1,3 g, 89%)

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,98 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,37 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,65 - 6,81 (m, 7H), 6,90 - 7,13 (m, 5H)

#### Ejemplo de Producción 27

#### Síntesis de (R)-2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo



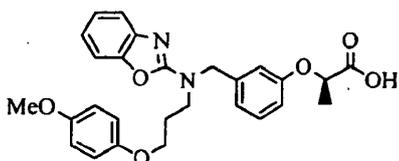
Se disolvió *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-hidroxi-bencilamina (244 mg, 0,6 mmoles) en tolueno (5,0 mL). Con posterioridad, se añadieron a esto (*S*)-lactato de etilo (78,4 mg, 0,66 mmoles) y trifenilfosfina (174 mg, 0,66 mmoles). En atmósfera de argón, se añadió lentamente a esto una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (289 mL, 0,66 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se sometió a concentración a presión reducida, seguido de adición de agua, extracción con

acetato de etilo, y lavado de la capa orgánica con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 9/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (180 mg, 60%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,16 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,56 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,12 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,67 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,94 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 2H), 4,68 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,79 (s, 4H), 6,83 (s ancho, 1H), 6,88 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H)

### Ejemplo 82

#### Síntesis de Ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



Se disolvió (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]propionato de etilo (180 mg, 0,36 mmoles) en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano/ $\text{H}_2\text{O}$  (6/1) (4,0 mL). Con posterioridad, se añadió a esto hidróxido de litio $\cdot\text{H}_2\text{O}$  (25,9 mg, 0,43 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora a  $0^\circ\text{C}$ . Enfriando con hielo, la mezcla resultante se aciduló con una solución acuosa de HCl 1M, y después se sometió a extracción con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio, seguido de concentración a presión reducida y

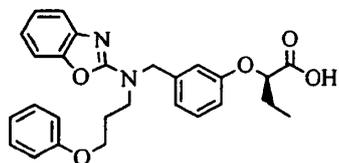
purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (112 mg, 65%).

5 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,40 (s ancho, 3H), 1,98-2,03 (m, 2H), 3,58 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,55 (s ancho, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,70 - 6,81 (m, 7H), 6,93 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 3H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H)

10 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 82, se sintetizaron los compuestos del Ejemplo 83 a 88.

### Ejemplo 83

15 **Síntesis de Ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico**

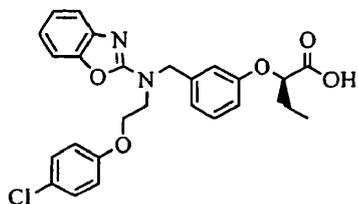


20 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,99 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,91 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 1,99 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,53 (td,  $J = 7, 2$  Hz, 2H), 3,85 (t,  $J = 4$  Hz, 2H), 4,46 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,61 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 5H), 6,85 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,92 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,05-7,19 (m, 5H), 7,28 (d,  $J = 7$  Hz, 1H).

25

### Ejemplo 84

**Síntesis de Ácido (R)-2-[[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico**

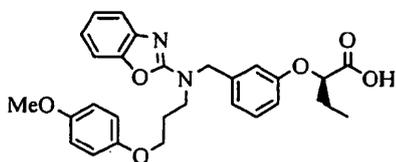


5 RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,77-1,88 (m, 2H), 3,87 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,23 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,57 (s ancho, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 3H), 7,01 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,23 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 3H), 7,40 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

### Ejemplo 85

10

**Síntesis de Ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico**



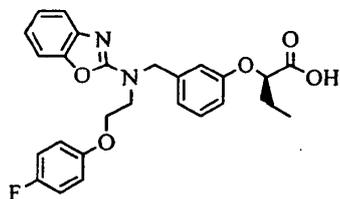
15

20 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (quintete,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,60 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,40 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 7H), 6,91 (dt,  $J = 7,2, 1,0$  Hz, 1H), 7,05 (dt,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 4H).

### Ejemplo 86

25

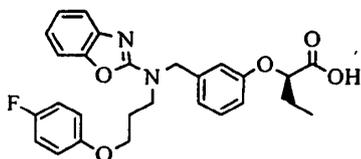
**Síntesis de Ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-yl)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico**



RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,77-1,82(m, 2H), 3,86 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,21(t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,46 (s ancho, 1H), 4,81 (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 4H), 7,02 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,16 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

### Ejemplo 87

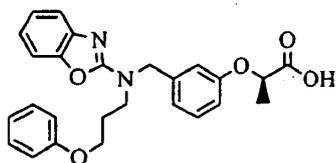
Síntesis de **Ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxy)propil]aminometil]fenoxi]butírico**



RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 60°C)  $\delta$  0,94(t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,73-1,88(m, 2H), 2,06 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,65 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,98 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,35 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 4H), 6,97 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,04 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,12 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,17 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

### Ejemplo 88

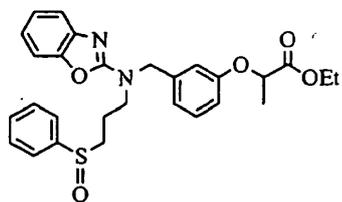
**Ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico**



RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,46 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,09 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,66 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,00 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,78 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 6,86 (s ancho, 1H), 6,90-6,93 (m, 4H), 6,98 (td,  $J = 8, 1$  Hz, 1H), 7,14 (td,  $J = 8, 1$  Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H).

#### 10 Ejemplo de Producción 28

#### Síntesis de 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-feniltiopropil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo



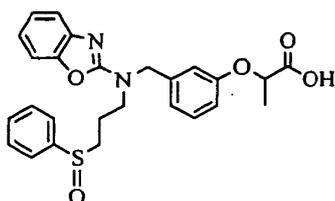
15 Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (18 mg, 0,1 mmoles) a 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-feniltiopropil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (50,0 mg, 0,1 mmoles) en una solución de cloruro de metileno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2  
20 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se añadió a una solución de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml) y se extrajo con cloroformo, para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se secó  
25 sobre sulfato de sodio, seguido de eliminación del disolvente a presión reducida. El compuesto oleoso de color amarillo pálido obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo = 1:1), por medio de lo cual se obtuvo en

compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (49 mg, 0,096 mmoles, 96,3%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1,19 (t,  $J = 7$ Hz, 3H), 1,58 (d,  $J = 7$ Hz, 3H), 1,97-2,16 (m, 2H), 2,72-2,91 (m, 2H), 3,55-3,69 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 4,64-4,74 (m, 3H), 6,78 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (t,  $J = 8$ Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,35 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 5H).

### 10 Ejemplo 89

#### Síntesis de Ácido 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenilsulfinilpropil]aminometil]fenoxi]propiónico



15 Se disolvió 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenilsulfinilpropil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (49 mg, 0,096 mmoles) en etanol (1 ml). La mezcla se añadió a una solución 1M de hidróxido de sodio y se agitó a 80°C durante 1 hora. La solución de reacción se condensó a presión reducida, y a esto se le añadió cloruro de amonio saturado, seguido de extracción con cloroformo. La capa de cloroformo extraída se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, y después de esto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10/1). De este modo se obtuvo el compuesto objetivo (45 mg, 98,0%).

20  
25  
30 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,53 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,81-3,10 (m, 2H), 3,61 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,63-4,75 (m, 3H), 6,79-6,86 (m, 3H), 7,04 (t,  $J = 8$  Hz,

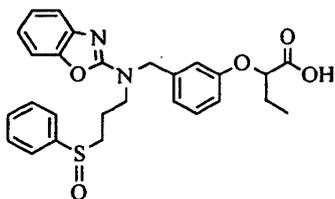
1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H),  
7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52-  
7,61 (m, 5H).

5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo  
89, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 90 y  
91.

### Ejemplo 90

10

#### Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-bencenosulfonilpropil]aminometil]fenoxi]butírico



15

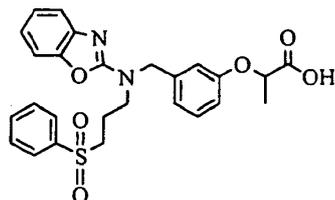
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,03 (t, J = 7Hz, 3H), 1,89-  
2,05 (m, 4H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,59 (t, J = 7 Hz, 2H),  
4,49 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 3H),  
7,03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d,  
J = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz,  
1H), 7,50-7,59 (m, 5H).

20

### Ejemplo 91

#### Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-bencenosulfonilpropil]aminometil]fenoxi]propiónico

25

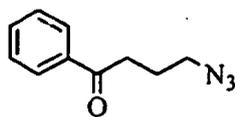


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,52 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,98

(quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,21 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,58 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,64-4,67 (m, 3H), 6,78-6,84 (m, 3H), 7,04 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,58 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,67 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H).

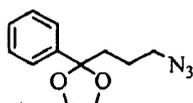
### Ejemplo de producción 29

#### 10 Síntesis de 4-Azidobutirofenona



Se disolvió 4-clorobutirofenona (300,0 mg, 1,64 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente y después se añadió a azida sódica (1,07 g, 16,42 mmoles) a la misma temperatura, y después de esto se agitó a 100°C durante 24 horas. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrajo con acetato de etilo, para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo= 5/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (285,5 mg, 91,9 %).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,05 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,09 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,43 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,48 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,58 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,97 (dd,  $J = 6, 1$  Hz, 1H).

**Ejemplo de producción 30****Síntesis de 4,4-Etilendioxi-4-fenilbutilazida**

5

Se disolvió 4-azidobutirofenona (100,0 mg, 0,53 mmoles) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente, y a esto se añadieron etilenglicol (0,06 ml, 1,06 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (10,1 mg, 0,05

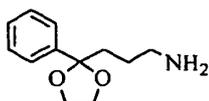
10 mmoles) en orden sucesivo a la misma temperatura, y después de esto, la mezcla se sometió a reflujo utilizando un tubo Dean Stark durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua después de esto, seguido de extracción

15 utilizando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvo el compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (133 mg).

20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,67 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 3,26 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,78 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,02 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,45 (dd,  $J = 7, 1$  Hz, 2H).

25

**Ejemplo de Producción 31****Síntesis de 4,4-Etilendioxi-4-fenilbutilamina**

30

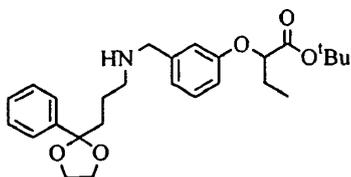
Se disolvió 4,4-etilendioxi-4-fenilbutilazida (130,0 mg, 0,56 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se añadieron agua (0,01 ml, 0,56 mmoles) y trifenilfosfina

(146,2 mg, 0,56 mmoles) en una solución en tetrahidrofurano (2 ml) en orden sucesivo a la misma temperatura, y después de esto, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrajo con cloroformo, para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (61,8 mg, 56,4% para 2 etapas).

RMN  $H^1$  (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 1,89 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,14 (s ancho, 2H), 2,63 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,57-3,83 (m, 2H), 3,85-4,10 (m, 2H), 7,26-7,67 (m, 5H).

### Ejemplo de Producción 32

#### Síntesis de 2-[3-[N-(4,4-Etilendioxi-4-fenilbutil)aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo



Se disolvió 4,4-etilendioxi-4-fenilbutilamina (27,0 mg, 0,13 mmoles) en cloroformo (3 ml) a temperatura ambiente, y a esto se añadieron 2-(3-formilfenoxi)butirato de *terc*-butilo (34,4 g, 0,13 mmoles) en una solución en cloroformo (2 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (41,4 mg, 0,20 mmoles) en orden sucesivo a la misma temperatura, y después de esto,

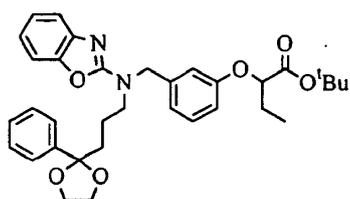
la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después de esto se extrajo con cloroformo. La capa orgánica  
 5 extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en  
 10 forma de un aceite incoloro (38,5 mg, 64,9%).

RMN  $H^1$  (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 1,81-2,05 (m, 4H), 2,24 (s ancho, 1H), 2,59 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 4,43 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 6,70-6,89 (m, 3H), 7,15-7,41 (m, 6H).

 15

### Ejemplo de Producción 33

#### Síntesis de 2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-(4,4- 20 etilendioxi-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de terc-butilo



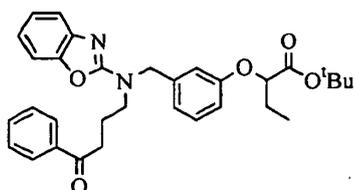
se disolvió 2-[3-[N-(4,4-etilendioxi-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de terc-butilo  
 25 (38,0 mg, 0,08 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se disolvió completamente añadiendo a esto diisopropiletilamina (0,022 ml, 0,13 mmoles), seguido de adición gota a gota a esto de 2-clorobenzoxazol (0,014 ml, 0,13 mmoles). La  
 30 mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución de

reacción se añadió a agua y después de esto se sometió a extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (47,8 mg, 100%).

RMN  $H^1$  (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,70-1,95 (m, 6H), 3,48 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,92-4,04 (m, 2H), 4,40 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,74-6,85 (m, 3H), 7,00 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,12-7,43 (m, 9H).

#### Ejemplo de Producción 34

#### Síntesis de 2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de terc-butilo



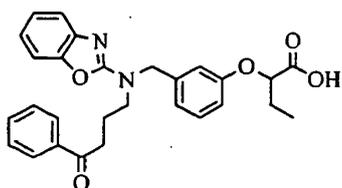
Se disolvió 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4,4-etilendioxi-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de terc-butilo (48,0 mg, 0,08 mmoles) en acetona/agua (10:1, 5,5 ml) a temperatura ambiente, y a esto se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (2,2 mg, 0,01 mmoles) a la misma temperatura, y después de esto, la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió a agua, seguido de extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (40,6 mg, 89,8%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,91 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,12 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,99 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,59 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,39 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,74 (dd,  $J = 16, 20$  Hz, 2H), 6,75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,96 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,19 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,49 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 7$  Hz, 2H).

### Ejemplo 92

#### Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butírico



Se disolvió 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo (40,0 mg, 0,08 mmoles) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota a esto ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C. Después de esto, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió a tolueno (1 ml), y después se sometió a azeotropía de ácido trifluoroacético a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

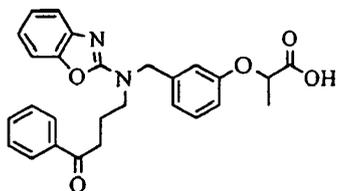
(cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un sólido de color blanco (35,8 mg, 100%).

5 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,93 (t,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,98 (quintete,  $J = 7Hz$ , 2H), 2,95 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,50 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 4,40 (t,  $J = 6Hz$ , 1H), 4,64 (s, 2H), 6,72 (d,  $J = 7Hz$ , 1H), 6,81 (d,  $J = 7Hz$ , 2H), 6,89 (t,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,03 (t,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,11 (t,  $J = 8Hz$ , 3H), 7,31 (t,  $J = 8Hz$ , 2H), 7,42 (t,  $J = 7Hz$ , 1H), 10 7,80 (d,  $J = 8Hz$ , 2H).

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 92, se sintetizó el compuesto del Ejemplo 93.

### 15 **Ejemplo 93**

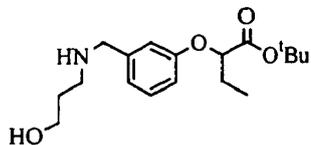
#### **Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]propiónico**



20 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,52 (d,  $J = 7 Hz$ , 3H), 2,07 (quintete,  $J = 7 Hz$ , 2H), 3,03 (t,  $J = 7 Hz$ , 2H), 3,59 (t,  $J = 7 Hz$ , 2H), 4,67-4,73 (m, 3H), 6,80 (d,  $J = 9 Hz$ , 1H), 6,91 (d,  $J = 7 Hz$ , 2H), 6,98 (t,  $J = 8 Hz$ , 1H), 7,12 (t,  $J = 8 Hz$ , 1H), 7,21 (t,  $J = 8 Hz$ , 3H), 7,40 (t,  $J = 8 Hz$ , 2H), 7,51 (t,  $J = 7 Hz$ , 1H), 7,80 (d,  $J = 8 Hz$ , 2H). 25

### **Ejemplo de Producción 35**

30 **Síntesis de 2-[3-[N-(3-Hidroxipropil)aminometil]fenoxi]butirato de terc-butilo**

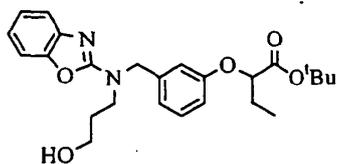


Se disolvió 2-(3-formilfenoxi)butirato de *terc-*  
 butilo de (105,1 mg, 0,42 mmoles) en cloroformo (10 ml) a  
 5 temperatura ambiente, y a esto se añadieron 3-amino-1-  
 propanol (0,04 ml, 0,47 mmoles), triacetoxiborohidruro de  
 sodio (134,6 mg, 0,63 mmoles) y ácido acético (0,03 ml,  
 0,51 mmoles) en orden sucesivo a la misma temperatura, y  
 después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.  
 10 La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa  
 saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después de esto  
 se extrajo con cloroformo, para obtener una capa  
 orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera,  
 se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a  
 15 presión reducida. La sustancia resultante se purificó  
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice  
 (cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se  
 obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite  
 incoloro (43,3 mg, 33,3%).  
 20 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,57 (d,  $J = 7$   
 Hz, 3H), 1,73 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 2,88 (t,  $J = 7$   
 Hz, 2H), 3,77-3,80 (m, 4H), 4,29 (s ancho, 2H), 4,63 (c,  
 $J = 7$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 8, 3$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H),  
 6,91 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 8$  Hz, 1H).

25

### Ejemplo de Producción 36

**Síntesis de 2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-  
 hidroxipropil]aminometil]fenoxi] butirato de *terc-*butilo**

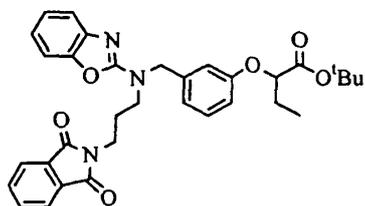


Se disolvió 2-[3-[N-(3-hidroxiopropil)aminometil]-fenoxi]butirato de *terc*-butilo (43,0 mg, 0,14 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se disolvió completamente añadiendo a esto diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,21 mmoles), seguido de la adición a esto gota a gota de 2-clorobezoxazol (0,02 ml, 0,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió a agua y después de esto se sometió a extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (47,9 mg, 80,2%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,38 (s, 9H), 1,55 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,74 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,58 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 3,68 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,60 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,92 (s ancho, 1H), 6,77 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,32 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

### Ejemplo de Producción 37

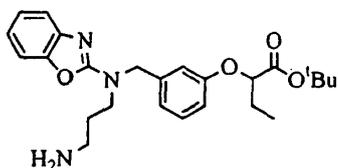
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-ftalimidopropil]aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo



Se disolvieron 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-hidroxi  
 5 hidroxi  
 propil]aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo (47,0 mg, 0,11 mmoles), ftalimiduro de potasio (19,5 mg, 0,13 mmoles), trifenilfosfina (34,7 mg, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,06 ml, 0,13 mmoles) a 0°C. La solución de reacción se agitó durante 3 horas y se añadió a agua, seguido de extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (61,2 mg, 100%).  
 10 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,38 (s, 9H), 1,55 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,07 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,57 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,74 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,58 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,29 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H).

### 25 Ejemplo de Producción 38

**Síntesis de 2-[3-[[N-3-Aminopropil-N-(benzoxazol-2-  
 il)]aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo**

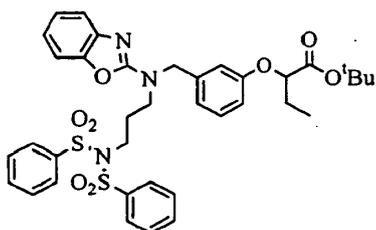


Se disolvió 2-[3-(N-(benzoxazol-2-il)-N-3-ftalimidopropil)aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo (60 mg, 0,11 mmoles) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente, y a esto se añadió monohidrato de hidrazina (0,03 ml, 0,55 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió allí una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después de esto se extrajo con acetato de etilo para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (31,0 mg, 63,8%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,42 (s, 9H), 1,57 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 3,20-3,33 (m, 4H), 4,62 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,80 (s ancho, 2H), 6,74 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,80-7,02 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H).

### Ejemplo de Producción 39

Síntesis de 2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)]-N-3-bis(bencenosulfonil)aminopropil]aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo

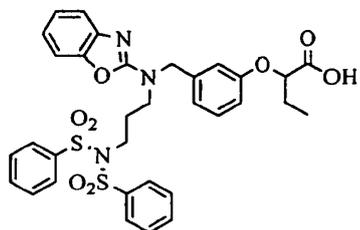


Se disolvió 2-[3-[[N-3-aminopropil-N-(benzoxazol-2-il)]aminometil]fenoxi]butirato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,068 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, y a esto se añadieron cloruro de bencenosulfonilo (0,009 ml, 0,068 mmoles) y trietilamina (0,009 mg, 0,068 mmoles) en orden sucesivo a la misma temperatura, y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de esto, la mezcla de reacción se añadió a agua y después se extrajo con acetato de etilo, para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite incoloro (26,6 mg, 55,4%). (26,6mg, 55,4%)

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 1,60 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,11 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,19 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,74 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,48 (dd,  $J = 15, 24$  Hz, 2H), 4,71 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,08 (dt,  $J = 7, 2$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,28 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,56 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 7$  Hz, 2H).

#### **Ejemplo de Producción 40**

**Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)]-N-3-bis(bencenosulfonil)aminopropil]aminometil]fenoxi]butírico**

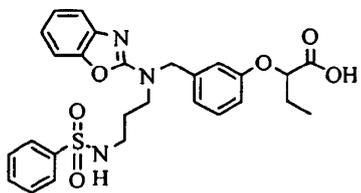


Se disolvió *tert*-Butilo 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-  
 N-3-(N',N'-bis(bencenosulfonil)amino)propil]aminometil]-  
 fenoxi]butirato de (26,0 mg, 0,037 mmoles) en  
 5 diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, y a esto se  
 añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C.  
 Después de esto, la mezcla se agitó a temperatura  
 ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se  
 concentró a presión reducida y se añadió tolueno (1 ml),  
 10 y después se sometió a azeotropía de ácido  
 trifluoroacético a presión reducida. La sustancia  
 resultante se purificó mediante cromatografía en columna  
 de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), por medio  
 de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un  
 15 sólido de color blanco (23,9 mg, 100%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,52 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,78  
 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,88 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,49  
 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,61 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H),  
 6,73-6,83 (m, 4H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,06 (t,  $J = 8$  Hz,  
 20 1H), 7,15-7,32 (m, 6H), 7,46 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,54 (t,  
 $J = 7$  Hz, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 8$  Hz, 2H).

#### Ejemplo 94

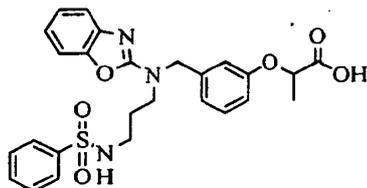
25 **Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-3-bencenosulfonamidopropil-N-(benzoxazol-2-il)]aminometil]fenoxi]butírico**



Se disolvió 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(N',N'-bis(bencenosulfonil)amino)propil]aminometil]fenoxi]-butirato de (23,9 mg, 0,037 mmoles) en etanol (2 ml), y a esto se añadió gota a gota una solución 4N de hidróxido de sodio (1 ml) a 0°C. Después de esto, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con una solución 1N de ácido clorhídrico, para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un sólido de color blanco (14,1 mg, 78,2%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,43(d,  $J = 7Hz$ , 3H), 1,69 (quintete,  $J = 7Hz$ , 2H), 2,78 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 3,40 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 4,54 (c,  $J = 7Hz$ , 1H), 4,57 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 3H), 6,95 (t,  $J = 7Hz$ , 1H), 7,08 (t,  $J = 7 Hz$ , 1H), 7,11 (t,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,18 (d,  $J = 7Hz$ , 1H), 7,22 (d,  $J = 8Hz$ , 1H), 7,37 (t,  $J = 7Hz$ , 2H), 7,45 (t,  $J = 7Hz$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 7Hz$ , 2H).

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 94, se sintetizó el compuesto del Ejemplo 95.

**Ejemplo 95****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-3-bencenosulfonamidopropil-N-(benzoxazol-2-il)]aminometil]fenoxi]propiónico**

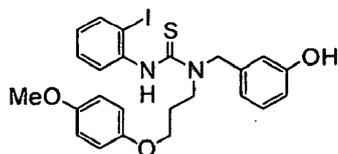
5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,43 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,69 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,78 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,54 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 3H), 6,95 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,37 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,45 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 7$  Hz, 2H).

10

**Ejemplo de Producción 41**

15

**Síntesis de 3-[N-2-Yodofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol**

20

Se disolvió isotiocianato de 2-yodofenilo (2,5 mg, 9,58 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml), y a esto se añadió 3-[N-[3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol (2,75 g, 9,57 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Dos horas después, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se

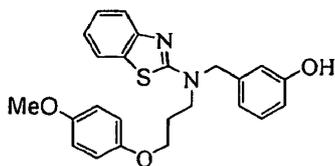
25

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un aceite de color amarillo (4,27 g, 7,79 mmoles, 81,3%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,25 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,77 (s, 5H), 6,91-6,95 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,31 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

#### Ejemplo de Producción 42

#### Síntesis de 3-[[*N*-(Benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol



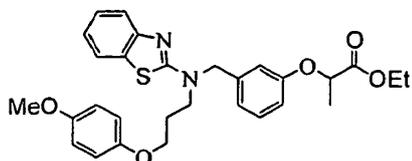
Se añadió 3-[[*N*-2-yodofenilaminocarbonil-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol (4,27 g, 7,79 mmoles) en atmósfera de argón y se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), y a esto se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (400 mg, 0,390 mmoles), 1,1'-bis(fenilfosfino)ferroceno (215 mg, 0,390 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C, se filtró con cerita, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 2/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de un polvo de color pardo pálido (2,31 g, 5,49 mmoles, 70,6%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,08 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,53 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (t,  $J = 6$  Hz,

2H), 4,67 (s, 2H), 6,96-6,83 (m, 7H), 7,04 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,15 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8$  Hz, 2H).

### 5 Ejemplo de Producción 43

#### Síntesis de 3-[[3-*N*-(benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi)propionato de etilo



10 Se disolvió 3-[[*N*-(benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol (1,33 g, 31,6 mmoles) en tolueno (10 ml) en una atmósfera de argón, y a esto se añadieron lactato de etilo (486 mg, 4,11 mmoles) y trifenilfosfina (1,07 mg, 4,11 mmoles). La mezcla se

15 enfrió a 0°C y se añadió a esto gota a gota lentamente azodicarboxilato de dietilo (40% en tolueno). Después de esto, la mezcla se templó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se

20 lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 4/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de una sustancia

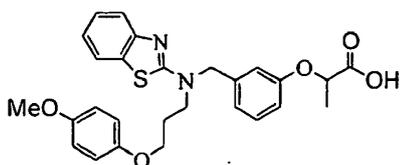
25 amorfa de color amarillo (1,17 g, 2,25 mmoles, 71,1%).  
 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,57 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,16 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,70 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,68 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,75 (dd,  $J = 9, 2$  Hz,

30 1H), 6,81-6,83 (m, 5H), 6,89 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,05 (dt,  $J = 7, 1$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,28 (dt,  $J =$

7, 1 Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7, 1$  Hz, 2H).

### Ejemplo 96

#### 5 Síntesis de Ácido 3-[[3-*N*-(benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



Se disolvió 3-[[3-*N*-(benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (1,17 mg, 2,25 mmoles) en etanol (2 ml), y se añadió agota a gota a esto una solución 4N de hidróxido de sodio (1,13 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de esto, la solución se aciduló con ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y se extrajo añadiendo cloroformo (20 ml) para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo en forma de una sustancia amorfa de color pardo pálido (1,00 g, 2,03 mmoles, 90,3%).

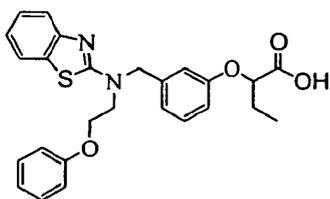
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,53 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,04 (ancho, 2H), 3,61 (ancho, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,86 (ancho, 2H), 4,56 (ancho, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,72-6,81 (m, 7H), 7,00 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,08 (ancho, 1H), 7,24 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8$  Hz, 2H).

30 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 96, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 97 a

111.

**Ejemplo 97**

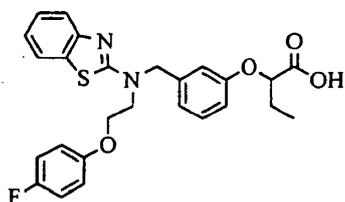
5 **Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico**



10 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,91 (t,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,75-1,82 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 4,11 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,38 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,70 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 4H), 6,95 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,16 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

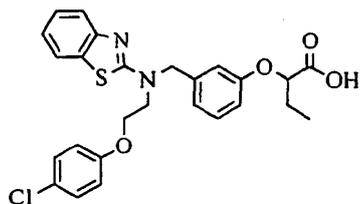
15 **Ejemplo 98**

**Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico**



20 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 3,84 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,10 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,36 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,70-6,87 (m, 7H), 6,96 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,17 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

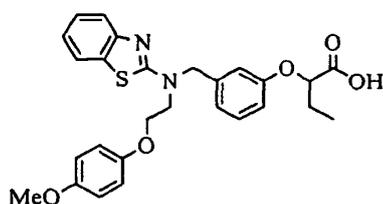
25

**Ejemplo 99****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico**

5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,92(t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 3,85(t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,12(t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,33(t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,70-6,79 (m, 5H), 6,95(td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,08-7,12(m, 3H), 7,18(td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,39(d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,52(d,  $J = 8$  Hz, 1H).

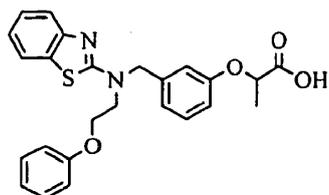
10

**Ejemplo 100****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico**

20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,01(t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,85-1,90(m, 2H), 3,70(s, 3H), 3,91(t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,17(t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,79-6,81(m, 5H), 6,86-6,88(m, 2H), 7,06 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,19(t,  $J = 8$ Hz, 1H), 7,26(td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7$  Hz, 1H).

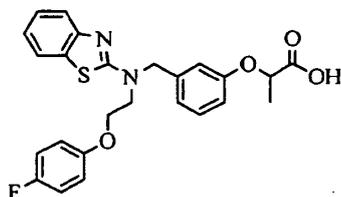
25

**Ejemplo 101****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]propiónico**

5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,49 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 3,93 (t,  $J = 5\text{Hz}$ , 2H), 4,21 (t,  $J = 5\text{Hz}$ , 2H), 4,62 (c,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 4,83 (s, 2H), 6,79 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 6,84-6,90 (m, 5H), 7,05 (td,  $J = 8, 2\text{ Hz}$ , 1H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,26 (td,  $J = 8, 2\text{ Hz}$ , 1H), 7,48 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,60 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H).

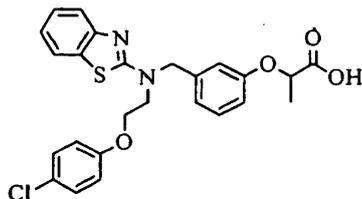
10

**Ejemplo 102****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]propiónico**

20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,41 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H), 3,81-3,90 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 2H), 4,56 (c,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 4,72 (s, 2H), 6,15 (d ancho, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,89 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7,02 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7,09 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,24 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7,49 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,51 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H).

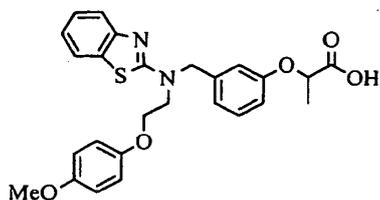
25

**Ejemplo 103****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]propiónico**

5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,50 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 3,94 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,21 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,55 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,79 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 4H), 7,06 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 8$  Hz, 3H), 7,27 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

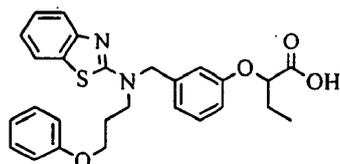
10

**Ejemplo 104****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]propiónico**

20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,49 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,92 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,19 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,51 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,77-6,88 (m, 7H), 7,06 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,27 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

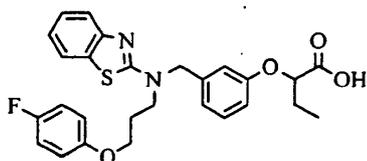
25

**Ejemplo 105****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico**

5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,02 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,12 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,69 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,97 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,49 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,80(d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 4H), 7,04 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H), 7,46 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

10

**Ejemplo 106****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico**

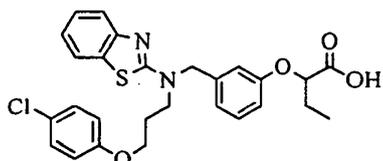
20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7$ Hz, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,13 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,72 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,97 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,51 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,80-6,97 (m, 7H), 7,05 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

25

**Ejemplo 107**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[*(N*-benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



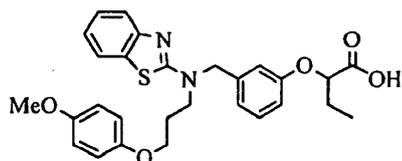
5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,05 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,89 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,36 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,70-6,79 (m, 5H), 6,96 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 3H), 7,16 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

10

**Ejemplo 108**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[*(N*-benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



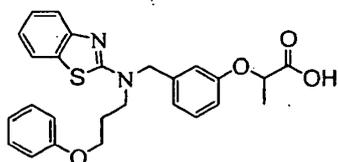
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,02 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,11 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,68-3,71 (m, 5H), 3,94 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,47 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,78-6,82 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 7,04 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

20

25

**Ejemplo 109**

Síntesis de Ácido 2-[3-[[*(N*-benzotiazol-2-il)-*N*-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico

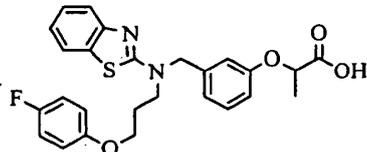


5 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,42 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,05 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,90 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,56 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,71 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 5H), 6,95 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 4H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

### Ejemplo 110

10

**Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-Benzotiazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**

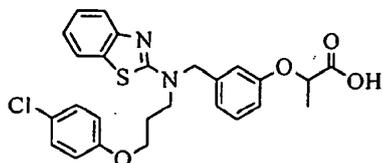


15 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J = 5$  Hz, 3H), 2,07 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,87 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,52 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 5H), 6,91 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,00 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 8$  Hz, 2H).

20

### Ejemplo 111

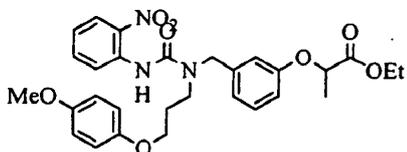
**Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-benzotiazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,51 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,12 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,70 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,96 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,62 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,79-6,87 (m, 5H), 7,04 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,25 (td,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

#### Ejemplo de Producción 44

**Síntesis de 2-[3-[[N-2-Nitrofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo**



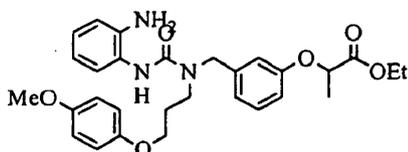
Se disolvió 2-[3-[[N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (754 mg, 1,94 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 ml), y se añadió a esto 2-nitrofenilisocianato de (290 mg, 1,76 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas, Después de esto se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (1,0 g, 96%).

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,21 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,60 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,14 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,64 (t,  $J$

= 7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,99 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,18 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,74 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,76-6,93 (m, 7H), 7,04 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,25 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 10,21 (s, 1H)

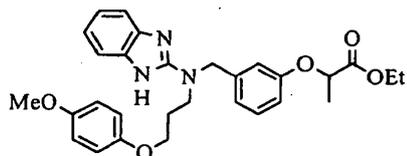
#### Ejemplo de Producción 45

#### Síntesis de 2-[3-[[N-2-Aminofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo



Se disolvió 2-[3-[[N-2-nitrofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (1,0 g, 1,81 mmoles) en acetato de etilo (3,0 ml), después se añadió a paladio-carbono (5% en proporción catalítica), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de separar el paladio utilizando cerita, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 30/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (892 mg, 99%).

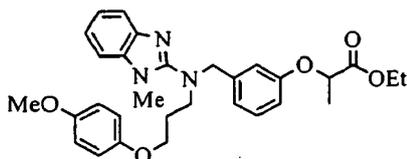
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,61 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,04 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,60 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (s ancho., 2H), 4,02 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,17-4,22 (m, 2H), 4,55 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6,65-6,97 (m, 12H), 7,26 (t,  $J = 8$  Hz, 1H)

**Ejemplo de Producción 46****Síntesis de 2-[3-[[N-(Benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo**

5

Se disolvió 2-[3-[[N-2-aminofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (108 mg, 0,20 mmoles) en tolueno (3,0 ml), y se añadió a esto oxiclорuro de fósforo (0,02 ml, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, después se añadió a hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y después de esto se extrajo con acetato de etilo para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroforno/metanol = 50/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (50,5 m g, 48%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,16 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,58 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,97-2,00 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,03-4,13 (m, 2H), 4,69 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,72 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,82 (d,  $J = 16$  Hz, 1H) ; 6,76 (dd,  $J = 16, 3$  Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 10H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 1H)

20

**Ejemplo de Producción 47****Síntesis de 2-[3-[[N-(1-Metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo**

5

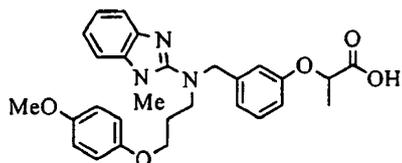
Se disolvió 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (49,0 mg, 0,09 mmoles) en dimetilformamida (3,0 ml), después se añadió a hidruro de sodio al 55% (4,25 mg, 0,097 mmoles) a 0°C, y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de añadir gota a gota a esto yoduro de metilo (0,007 ml, 0,12 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo= 1/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (40,7 mg, 81%).

10

15

20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,21 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,58 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,02 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,44 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,88 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,13-4,18 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,68 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 4H), 7,58-7,61 (m, 1H)

**Ejemplo 112****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**

5

Se disolvió 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (39,0 mg, 0,075 mmoles) en etanol (3,0 ml), y a esto se añadieron gota a gota 2 mol/L de hidróxido de sodio (0,075 ml, 0,15 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas y se concentró a presión reducida. Después de eso, la mezcla resultante se añadió a cloruro de amonio saturado y después se extrajo con cloroformo, para obtener una capa orgánica. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 30/1), por medio de lo cual se obtuvo en compuesto objetivo (29,3 mg, 79%).

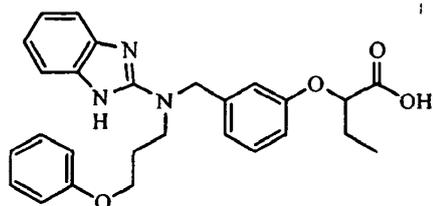
20

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,38 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,89 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,37 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,78 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,39 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,55-6,61 (m, 4H), 6,68 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H)

25

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 112, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 113 a 124.

30

**Ejemplo 113****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico**

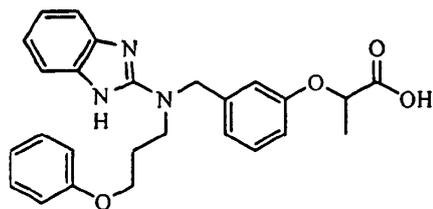
5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,02 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,91 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 6H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 5H).

10

**Ejemplo 114****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico**

15

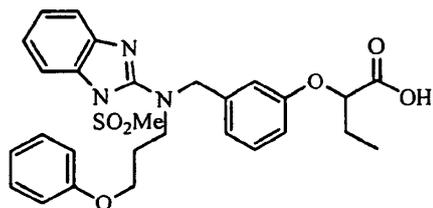


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,38 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,99 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,55 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,87 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,40 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,67-6,76 (m, 6H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,05-7,14 (m, 5H).

20

**Ejemplo 115****Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-Metanosulfonilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico**

5

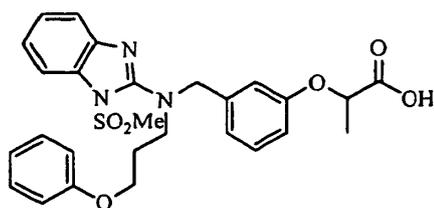


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3Cl_3$ )  $\delta$  1,26 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,83 (s ancho, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,54 (s ancho, 2H), 3,95 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,40 (s ancho, 1H), 4,52 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 5H), 7,08-7,29 (m, 6H), 7,46 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

10

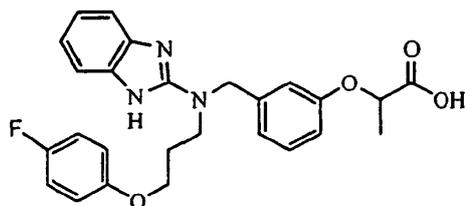
**Ejemplo 116**

15

**Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-Metanosulfonilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico**

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3Cl_3$ )  $\delta$  1,43 (s ancho, 3H), 2,06 (s ancho, 2H), 3,55 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,96 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,96 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,51-9,61 (m, 3H), 6,75-6,88 (m, 6H), 7,07-7,29 (m, 5H), 7,47 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

20

**Ejemplo 117****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**

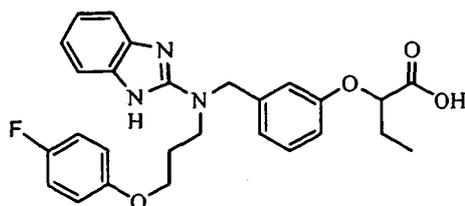
5

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,50 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,16 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,87 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,01 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,52 (c,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,82-6,85 (m, 5H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H).

10

**Ejemplo 118****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico**

15

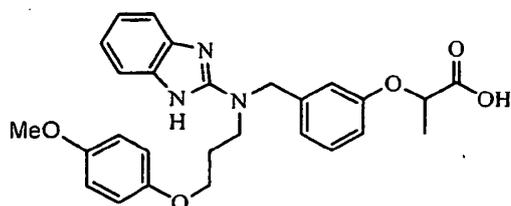


RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,16 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,73-3,77 (m, 2H), 4,01 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,33-4,36 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,81-6,95 (m, 7H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,30-7,33 (m, 2H).

20

**Ejemplo 119****Síntesis de Ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**

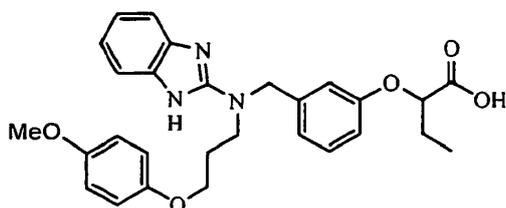
25



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,39 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,99 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,84 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,39 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,55-6,70 (m, 7H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,07 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H).

### Ejemplo 120

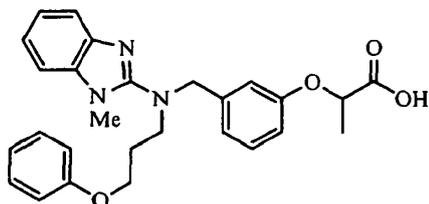
10 **Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico**



15 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,85-1,91 (m, 2H), 2,13 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,98 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,32 (t,  $J = 5$  Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,77 (d,  $J = 1$  Hz, 5H), 6,82 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J = 6, 3$  Hz, 2H), 7,21 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 6, 3$  Hz, 2H).

20 **Ejemplo 121**

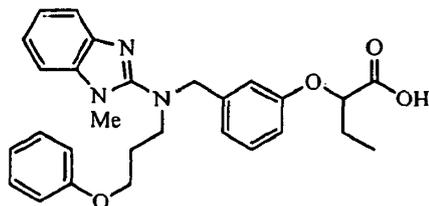
**Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico**



5 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,37 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,90 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,36 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,81 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,39 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 6,62-6,79 (m, 6H), 7,00-7,06 (m, 5H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H).

### Ejemplo 122

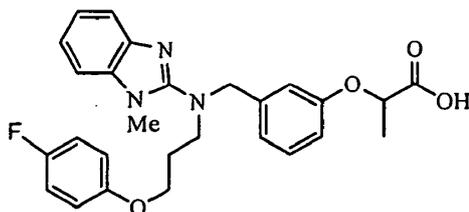
10 **Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico**



15 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,91 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,76-1,94 (m, 4H), 3,38 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,83 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,63-6,79 (m, 6H), 7,01-7,06 (m, 5H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H).

### Ejemplo 123

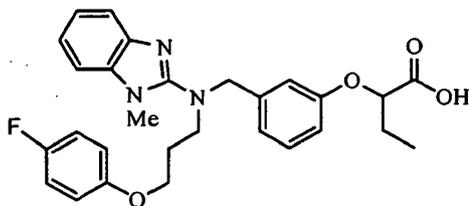
20 **Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,39 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 1,93 (quintete,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,36-4,44 (m, 3H), 6,59-6,69 (m, 2H), 6,72-6,81 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 6H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H).

### Ejemplo 124

Síntesis de Ácido 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,93 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,94 (quintete,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,41 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,61-6,81 (m, 7H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,18-7,32 (m, 2H).

Asimismo, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, se han sintetizado los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 4 siguientes.

[Tabla 1]

Ejemplos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>3b</sub>	R <sub>4a</sub>	R <sub>4b</sub>	RMN
125	Me	H	H	H	4-	H	RMN H <sup>1</sup> (270 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,61 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,05 (quintete, J = 6Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6Hz, 1H), 4,61 (d, J = 15Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 2H), 6,75-6,89 (m, 5H), 7,00 (td, J = 8, 1Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 5H), 7,34 (d, J = 8Hz, 1H).
126	Et	H	H	H	4-	H	RMN H <sup>1</sup> (270 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,07 (d, J = 7Hz, 3H), 1,99 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,08 (quintete, J = 6Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6Hz, 2H), 4,51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,84-6,88 (m, 3H), 7,06-7,23 (m, 6H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H).

127	Me	Me	5-Cl	H	H	H	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 2,06 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,82-6,95 (m, 6H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 5H).
128	Me	Me	5-MeO	H	H	H	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,57 (s, 6H), 2,08 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,82-6,96 (m, 7H), 7,05 (d, $J = 1$ H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H).
129	Me	Me	5-F	H	4-F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,57 (s, 6H), 2,09 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,69 (dt, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,76-6,96 (m, 6H) 7,01 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

130	Me	Me	5- Cl	H	4- F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,57 (s, 6H), 2,07 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,83-6,96 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H).
131	Me	Me	5- MeO	H	4- F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,56 (s, 6H), 2,07 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,55 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,76-6,96 (m, 8H), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
132	Et	H	5-F	H	H	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,04 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,96 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,08 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,52 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,67 (dt, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 5H), 6,92 (dt, $J = 7, 1$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).

## ES 2 357 060 T3

133	Me	H	5- F	H	H	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,51 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,07 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,60-4,68 (m, 3H), 6,65 (dt, $J = 10,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 4H), 6,91 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H).
134	Et	H	6- F	H	H	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,70 (s ancho, 2H), 2,07 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,41 (s ancho, 1H), 4,6 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,59-6,93 (m, 9H), 7,09 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H).
135	Me	H	6- F	H	H	H	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,92-2,15 (m, 2H), 3,61 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,61 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,64-4,76 (m, 1H), 4,71 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 6,72-7,02 (m, 8H), 7,10-7,31 (m, 4H).
136	Et	H	7- F	H	H	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,99 (quintete, $J = 7$ H, 2H), 2,11 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,56 (s ancho, 1H), 4,67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 7H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H).

137	Me	H	7- F	H	H	H	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,62 (d, $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 2,04-2,17 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,96 (t, $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,59-4,82 (m, 3H), 6,61-6,99 (m, 7H), 6,99-7,40 (m, 5H).
138	Et	H	5- F	H	4- F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,05 (t, $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1,98 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 2,08 (quintete, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 3,64 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 3,92 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 4,55 (t, $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 4,68 (d, $J = 4\text{ Hz}$ , 2H), 6,68 (dt, $J = 10,3\text{ Hz}$ , 1H), 6,75-6,95 (m, 7H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 1H).
139	Me	H	5- F	H	4- F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,55 (d, $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2,07 (quintete, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 3,64 (t, $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 3,91 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 4,67 (d, $J = 4\text{ Hz}$ , 2H), 4,69 (t, $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 6,68 (dt, $J = 10, 2\text{ Hz}$ , 1H), 6,74-6,87 (m, 5H), 6,93 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7,01 (dd, $J = 9, 3\text{ Hz}$ , 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 1H).
140	Et	H	6- F	H	4- F	H	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,06 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 3H), 1,87-2,15 (m, 4H), 3,61 (t, $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,88 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 4,53 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 4,61 (d, $J = 16\text{ Hz}$ , 1H), 4,68 (d, $J = 16\text{ Hz}$ , 1H), 6,67-7,00 (m, 9H), 7,11-7,29 (m, 2H).

141	Me	H	6- F	H	4- F	H	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,57 (d, $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,97-2,13 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,87 (t, $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,55-4,76 (m, 3H), 6,69-6,98 (m, 9H), 7,09-7,30 (m, 2H).
142	Et	H	7- F	H	4- F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,01 (t, $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1,93 (s ancho, 2H), 2,08 (quintete, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 3,66 (t, $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 3,90 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,65 (d, $J = 16\text{ Hz}$ , 1H), 4,70 (d, $J = 16\text{ Hz}$ , 1H), 6,74-6,80 (m, 4H), 6,85-6,93 (m, 4H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 1H).
143	Me	H	7- F	H	4- F	H	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,63 (d, $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 2,00-2,19 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,91 (t, $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,61-4,82 (m, 3H), 6,71-7,32 (m, 11H).
144	Et	H	H	H	3- NO <sub>2</sub>	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,07 (t, $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1,82-2,05 (m, 2H), 2,05-2,32 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,96 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 4,54 (t, $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 4,64 (d, $J = 16\text{ Hz}$ , 1H), 4,71 (d, $J = 16\text{ Hz}$ , 1H), 6,78-6,93 (m, 3H), 6,99 (t, $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,06-7,39 (m, 6H), 7,61 (t, $J = 2\text{ Hz}$ , 1H), 7,75 (dd, $J = 8, 2\text{ Hz}$ , 1H).

145	Me	H	H	H	3- NO <sub>2</sub>	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,09 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,75-6,92 (m, 3H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06-7,22 (m, 4H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,61 (t, J = 2Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H).
146	Et	H	H	H	4-Me	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95-1,97 (m, 2H), 2,05 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,60 (td, J = 7, 3 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,51 (s ancho, 1H), 4,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7Hz, 2H), 6,79-6,85 (m, 3H), 6,99 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H).
147	Me	H	H	H	4-Me	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,54 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,08 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,65 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, H), 6,73-6,85 (m, 5H), 6,97-7,05 (m, 3H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H).

148	Et	H	5- CF <sub>3</sub>	H	4- F	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 0,94 (t, J = 7Hz, 3H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,03 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,72-6,85 (m, 7H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).
149	Me	H	5- CF <sub>3</sub>	H	4- F	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1,43 (d, J = 7Hz, 3H), 2,03 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,55 (c, J = 6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,72-6,86 (m, 7H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).
150	Et	H	5- CF <sub>3</sub>	H	H	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 0,94 (t, J = 7Hz, 3H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,04 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,73-6,82 (m, 6H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).
151	Me	H	5- CF <sub>3</sub>	H	H	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1,52 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,11 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,68 (c, J = 6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 6H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H).

152	Et	H	5- CH <sub>3</sub>	H	4- F	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,96 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,03 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,65 (c, J = 14 Hz, 2H), 6,73-6,84 (m, 6H), 6,91 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H).
153	Me	H	5- CH <sub>3</sub>	H	4- F	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,58 (d, J = 7Hz, 3H), 2,05 (quintete, J = 7Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,60-4,71 (m, 3H), 6,74-6,85 (m, 6H), 6,91 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H).
154 Et		H	5- CH <sub>3</sub>	H	H	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,00 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,58-4,71 (m, 3H), 6,80-6,95 (m, 7H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 4H).
155	Me	H	5- CH <sub>3</sub>	H	H	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1,59 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,08 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,62 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,79-6,85 (m, 6H), 6,93 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 4H).

156	Et	H	H	H	3,4-OCH <sub>2</sub> O	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,97 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,04 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,52 (s ancho, 1H), 4,63 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 6,24 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H)
157	Me	H	H	H	3,4-OCH <sub>2</sub> O	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,57 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,02 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,59 (td, J = 7, 2 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,59-4,69 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H)
158	Et	H	5,6-OCH <sub>2</sub> O	H	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,05 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 7, 3 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,62 (c, J = 16 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 6H), 6,92 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 7,1 Hz, 2H).

159	Me	H	5,6- OCH <sub>2</sub> O	H	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,55 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,06 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,59 (dt, J = 7, 2 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,56-4,67 (m, 3H) 5,89 (s, 2H), 6,74-6,84 (m, 7H), 6,92 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8, 1Hz, 2H).	
160	Et	H	H	H	2- Me	4- Me	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (s ancho, 2H), 2,09 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,51 (s ancho, 1H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H)
161	Me	H	H	H	2- Me	4- Me	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,55 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,07 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,61-4,70 (m, 3H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 4H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H)

ES 2 357 060 T3

162	Et	H	H	H	3- Me	4- Me	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,04 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (s ancho, 2H), 2,05 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,60 (td, $J = 7, 3$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,62 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
163	Me	H	H	H	3- Me	4- Me	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,56 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,05 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,61 (td, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,60-4,70 (m, 3H), 6,58 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
164	Et	H	H	H	2- F	4- F	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,04 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,07 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,68-6,88 (m, 6H), 6,99 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

165	Me	H	H	H	2- F	4- F	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,56 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 2,07 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,63 (td, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, 3H), 6,68-6,88 (m, 6H), 6,99 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
166	Et	H	H	H	3- F	4- F	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,96 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,03 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,80-6,86 (m, 3H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
167	Me	H	H	H	3- F	4- F	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,03 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,59-4,70 (m, 3H), 6,48 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,79-6,86 (m, 3H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
168	Et	H	5, 6- OCH <sub>2</sub> O		4- F	H	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,97-2,05 (m, 4H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,53-4,66 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,73-6,76 (m, 3H), 6,82-6,84 (m, 4H), 6,92 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

169	Me	H	5,6- OCH <sub>2</sub> O	4- F	H	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,52 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,04 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,55-4,64 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,73-6,83(m, 7H), 6,91 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8Hz, 1H).
170	Me	Me	H	H	3,4- OCH <sub>2</sub> O	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51 (s, 6H), 1,95 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,17 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,91 (td, J = 8, 1Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H).

[Tabla 2]

Ejemplos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	RMN	
171	Et	H	S	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,87-1,94 (m, 4H), 2,89 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10-7,28 (m, 9H).	

172	Me	H	S	RMN $H^1$ (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,52 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,92 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,60-4,77 (m, 3H), 6,79-6,85 (m, 3H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13-7,29 (m, 9H).
173	Et	H	CONH	RMN $H^1$ (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 0,91 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,79-1,85 (m, 4H), 3,30 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,75-6,77 (m, 2H), 6,89 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7$ Hz, 2H).
174	Me	H	CONH	RMN $H^1$ (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,51 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,64 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,52 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7$ Hz, 2H).

## ES 2 357 060 T3

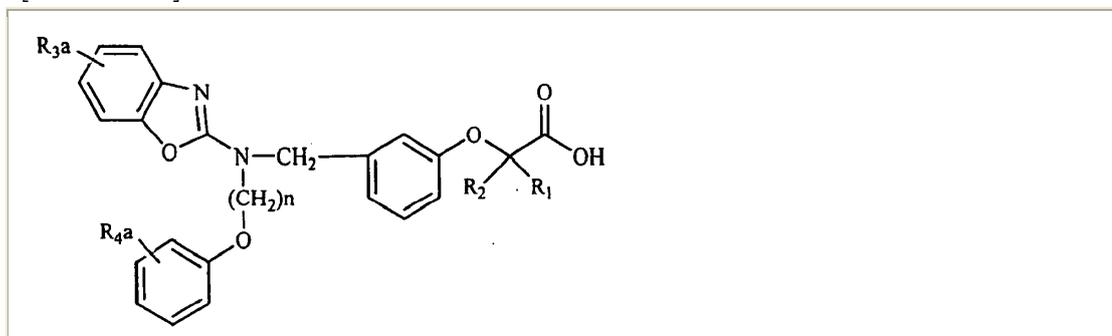
175	Et	H	NHCO	RMN $H^1$ (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,03 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 4,75 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,79-7,06 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H).
176	Me	H	NHCO	RMN $H^1$ (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,42 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,57 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 5H), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 2H).
177	Et	H	NH	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 0,93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,80-1,84 (m, 4H), 3,04 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,36-4,46 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,60 (d ancho, 2H), 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,98 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
178	Me	H	NH	RMN $H^1$ (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,52 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,94 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,66-4,72 (m, 3H), 6,59-6,63 (m, 3H), 6,74-6,87 (m, 3H), 6,96-7,29 (m, 7H).

[Tabla 3]

Ejemplos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Piridilo	RMN
179	Et	H	3-Py	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,99 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 2,10 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,93 (s ancho, 2H), 4,52 (c, J = 6 Hz, 1H), 4,71 (c, J = 15 Hz, 2H), 6,82-6,88 (m, 3H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 5H), 7,34 (d, J = 8Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H).
180	Me	H	3-Py	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,56 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,09 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,94 (s ancho, 2H), 4,60-4,73 (m, 3H), 6,79 (s, 2H), 6,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 6H), 8,11 (s ancho, 2H).

181	Et	H	2- Py	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,24 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,97-2,19 (m, 4H), 3,54-3,70 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 4,53 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,88-7,01 (m, 5H), 7,14 (dt, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H).
182	Me	H	2- Py	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4,68 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,86-7,00 (m, 5H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,32 (d; $J = 8$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H).

[Tabla 4]



Ejemplos	R1	R2	R3a	R4a	n	RMN
183	Et	H	6-F	4-F	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,06 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,98 (s ancho, 2H), 3,79 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,54 (s ancho, 1H), 4,79 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 6,82-6,94 (m, 6H), 7,01 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H).
184	Me	H	H	2-F	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,50 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,09 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,61-4,70 (m, 3H), 6,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

185	Me	Me	H	4- F	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,56 (s, 6H), 3,82 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,73-6,77 (m, 2H), 6,83-6,96 (m, 4H), 7,02 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
186	Me	H	H	4- F	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,57 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,11 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,69 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
187	Me	H	H	4- F	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,06 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,89 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, 3H), 6,74-6,82 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

## ES 2 357 060 T3

188	Me	H	F	4- F	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,54 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,66 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 6,85-6,93 (m, 4H), 7,01 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
189	Et	H	F	4- F	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,01 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,92 (quintete, $J = 8$ Hz, 2H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 4H), 7,01 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
190	Et	H	4- OH	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,97 (ancho, 4H), 3,39 (ancho, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,35-4,49 (m, 3H), 6,4 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,70-6,94 (m, 8H), 7,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).
191	Et	H	5- OH	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,94 (quintete, $J = 8$ Hz, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 3,70 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,41 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,62 (c, $J = 12$ Hz, 2H), 6,45-6,58 (m, 1H), 6,78-6,84 (m, 6H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H).

ES 2 357 060 T3

192	Me	H	4- OH	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,59 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,95-2,00 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,41 (c, $J = 18$ Hz, 2H), 4,66 (s ancho, 1H), 6,65 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,70-6,79 (m, 4H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).
193	Me	H	5- OH	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,52 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,56-4,70 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,78-6,84 (m, 6H), 6,92 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H).
194	Me	H	7- OH	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,55 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,65 (s ancho, 1H), 6,60 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,4-7,27 (m, 11H).
195	Et	H	H OH	4-	3	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,05 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,65-6,90 (m, 7H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,12-7,38 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
196	Et	H	4- OH	4-F	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (quintete, $J = 8$ Hz, 2H), 2,04 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,48 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,70-6,82 (m, 7H), 6,86-6,97

						(m, 3H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H).
197	Et	H	5-OH	4-F	3	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,03 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,94 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 3,72 (c, J = 8 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,65-4,81 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,83-7,05 (m, 7H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 1H).
198	Et	H	4-OH	4-OMe	3	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,92-1,98 (m, 4H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,44-4,51 (m, 3H), 6,66-6,88 (m, 10H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 1H).
199	Me	H	4-OH	4-OMe	3	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,55 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,97 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,62 (c, J = 7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,71-6,88 (m, 7H), 6,88 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H).
200	Me	H	6-OH	4-OMe	3	RMN H <sup>1</sup> (270MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,56 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,1-2,05 (m, 2H), 3,59 (s ancho, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (s ancho, 2H), 4,50-4,69 (m, 3H), 6,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 7H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7 Hz, 1H).

201	Me	H	5- MeCO <sub>2</sub>	H	3	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,09 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,59-4,74 (m, 3H), 6,60 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 7H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H).
202	Me	H	5-Cl	H	3	RMN H <sup>1</sup> (270 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59 (d, J = 7Hz, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 3,64 (t, J = 7Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,57-4,76 (m, 3H), 6,76-6,98 (m, 7H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14-7,34 (m, 4H).
203	Me	H	5-Cl	4- Cl	3	RMN H <sup>1</sup> (270MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,13 (quintete, J = 6Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,65-4,77 (m, 3H), 6,76-6,89 (m, 5H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 5H).
204	Me	H	5-Cl	4- MeO	3	RMN H <sup>1</sup> (270MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,05 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,60-4,72 (m, 3H), 5,56 (s ancho, 1H), 6,77-6,87 (m, 7H), 6,93 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2 Hz, 1H).

205 Me		H	5- MeO	H	3	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,59 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,54-4,75 (m, 3H), 6,55 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,73-6,98 (m, 7H), 7,04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H).
206 Me		H	5- MeO	4-Cl	3	$^1H$ -MMR (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,04 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,55-4,71 (m, 3H), 6,56 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,79-6,85 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H).
207 Me		H	5- MeO	4- MeO	3	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,03 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,58-4,71 (m, 3H), 6,55 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 6H), 6,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
208	Me	H	7- MeO	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,59 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,10 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,65 (tt, $J = 8, 3$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,64-4,74 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,78-6,87 (m, 5H), 6,92 (t, $J = 8$ Hz, 1H),

						6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H).
209	Me	H	4-OH	H	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,55 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,95 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 3,43 (ancho, 2H), 3,84 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,62 (c, J = 6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,70-6,79 (m, 6H), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,10 (t, J = 8 Hz, 1H).
210	Me	Me	H	3-NO <sub>2</sub>	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 2,04-2,16 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,79-6,93 (m, 3H), 6,98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,63 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 8, 2 Hz, 1H).
211	Me	Me	H	4-MeSO <sub>3</sub>	3	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 2,07 (tt, J = 7,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,79-6,92 (m, 5H), 7,00 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H).

212	Et	H	4- MeO	4-F	3	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,10 (quintete, $J = 6$ Hz, 2H), 3,63-3,68 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,49 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,73 (c, $J = 13$ Hz, 2H), 6,71 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 3H), 6,84-7,00 (m, 6H), 7,18 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
213	Me	H	5-Cl	4-Cl	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,89 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,70 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,79 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 2H), 6,81-6,93 (m, 3H), 7,02 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 2$ Hz, 1H).
214	Me	H	5- Cl	4- MeO	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,79 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,69-4,84 (m, 3H), 6,75-6,92 (m, 5H), 6,96 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H).
215	Me	H	5- Cl	H	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,80 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,71 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,79-6,98 (m, 7H), 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

216	Me	H	5- F	H	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,51 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,80-3,84 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,65 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,68 (td, $J = 2, 9$ Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 5H), 6,92 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H).
217	Me	H	H	3- $NO_2$	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,79-3,90 (m, 2H), 4,19 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,72 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
218	Me	H	H	4- MeSO <sub>3</sub>	2	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,72 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 5H), 7,03 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7,09-7,30 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

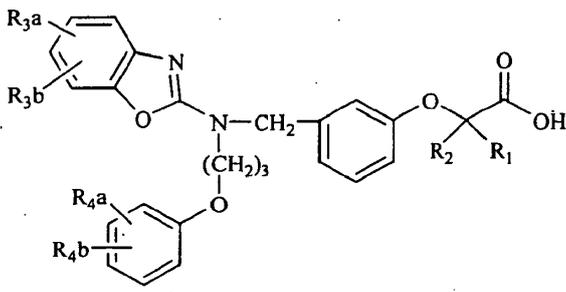
219	Me	H	H	4- OH	2	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ $CD_3OD$ ) $\delta$ 1,57 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,83 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,64 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,78-4,92 (m, 2H), 6,66-6,88 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13-7,37 (m, 5H).
220	Me	H	5- MeO	H	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,77 (s ancho, 5H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,70 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,79-6,92 (m, 6H), 6,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H).
221	Me	H	5- MeO	4- Cl	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,67-3,84 (m, 5H), 4,06 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,70 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,81-6,89 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,13-7,23 (m, 3H).
222	Me	H	5- MeO	4- MeO	2	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,73-3,82 (m, 8H), 4,06 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,71 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,71-6,90 (m, 7H), 6,95 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

223	Me	Me	5- Cl	H	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 3,80 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,71 (s ancho, 1H), 6,80-6,98 (m, 6H), 7,11-7,26 (m, 6H).
224	Me	Me	5- Cl	4-Cl	2	RMN $H^1$ (270MHz, DMSO-d6) $\delta$ 1,45 (s, 6H), 3,87 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,04 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
225	Me	Me	H	3-NO <sub>2</sub>	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,80-4,90 (m, 2H), 6,83-7,08 (m, 4H), 7,08-7,30 (m, 4H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
226	Me	Me	H	4- MeSO <sub>3</sub>	2	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 3,83 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,86-6,90 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7,11-7,30 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 7$ Hz, 1H).
227	Me	Me	5- MeO	H	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,58 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 9, 1$ Hz, 2H), 6,85-6,93 (m, 5H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H).

228	Me	Me	5-MeO	4-Cl	2	RMN $H^1$ (270MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,57 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,73 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 6,86-6,95 (m, 4H), 7,12 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H).
229	Et	H	5-F	H	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,93 (quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,83(c, $J = 5$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 5$ Hz 2H), 4,48 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6,69 (dt, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,79-6,88 (m, 5H), 6,93 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H).
230	Et	H	H	3-NO <sub>2</sub>	2	RMN $H^1$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,07 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 4,13-3,22 (m, 2H), 4,56 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,80-6,96 (m, 3H), 6,98-7,30 (m, 5H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,62-7,63 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 7$ Hz, 1H).
231	Et	H	H	4-MeSO <sub>3</sub>	2	RMN $H^1$ (270 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 1,08 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2,00 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,71-3,87 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 2H), 4,55 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,74-6,93 (m, 5H), 7,02(td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7,08-7,30 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

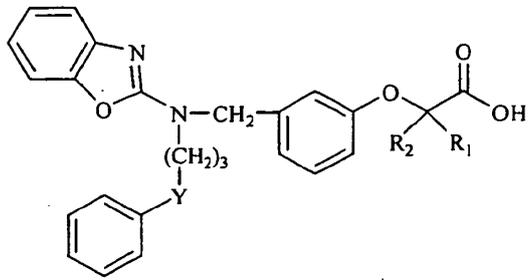
Asimismo, se pueden sintetizar los compuestos mostrados en las Tablas 5 a 8 siguientes.

[Tabla 5]



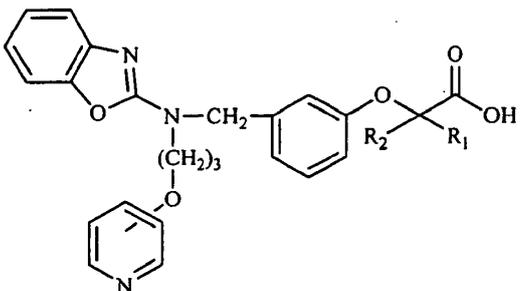
Ejemplos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>3b</sub>	R <sub>4a</sub>	R <sub>4b</sub>
232	Me	H	5-MeSO <sub>3</sub>	H	H	H
233	Et	H	5-MeSO <sub>3</sub>	H	H	H
234	Me	H	5-MeSO <sub>2</sub>	H	H	H
235	Et	H	5-MeSO <sub>2</sub>	H	H	H
236	Me	Me	5-F	H	H	H
237	Me	Me	H	H	4-F	H
238	Et	H	4-F	H	H	H
239	Me	H	4-F	H	H	H
240	Et	H	4-F	H	4-F	H
241	Me	H	4-F	H	4-F	H
242	Et	H	4-F	6-F	H	H
243	Me	H	4-F	6-F	H	H

[Tabla 6]



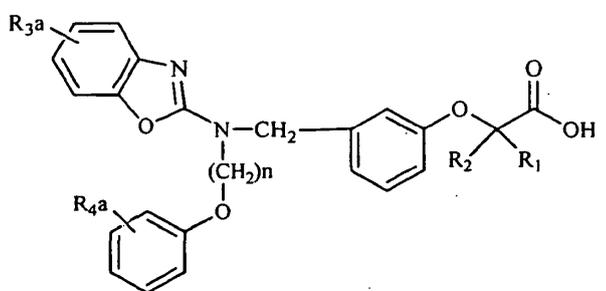
Ejemplos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y
244	Et	H	SO <sub>2</sub>
245	Et	H	NHSO <sub>2</sub>
246	Me	H	NHSO <sub>2</sub>
247	Et	H	NMe
248	Me	H	NMe

[Tabla 7]



Ejemplos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Piridilo
249	Et	H	4-Py
250	Me	H	4-Py

[Tabla 8]



Ejemplos	R1	R2	R3a	R4a	n
251	Et	H	6-OH	H	3
252	Et	H	7-OH	H	3
253	Me	H	6-OH	H	3
254	Me	H	H	4-OH	3
255	Et	H	6-OH	4-F	3
256	Et	H	7-OH	4-F	3
257	Et	H	4-OH	4-OH	3
258	Et	H	5-OH	4-OH	3
259	Et	H	6-OH	4-OH	3
260	Et	H	7-OH	4-OH	3
261	Et	H	5-OH	4-OMe	3
262	Et	H	6-OH	4-OMe	3
263	Et	H	7-OH	4-OMe	3
264	Me	H	5-OH	4-OMe	3
265	Me	H	7-OH	4-OMe	3

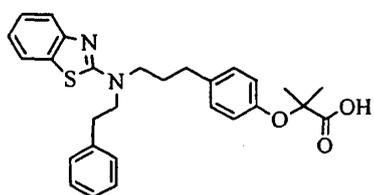
**Ejemplo de Ensayo 1**

5

Los efectos activadores de PPAR de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1) y

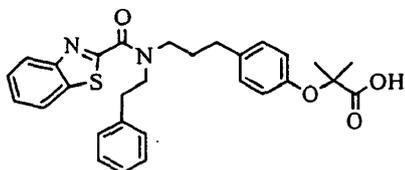
los compuestos comparativos descritos en el documento WO 02/46176 (referidos más adelante como compuestos A, B, y C) se determinaron a través del siguiente método (Proc. Natl. Acad. Sci., 92, págs. 7297-7301, 1995; Journal of Lipid Research, 40, págs. 2099-2110, 1999; y Proc. Natl. Acad. Sci, 98, págs. 5306-5311, 2001).

### Compuesto A



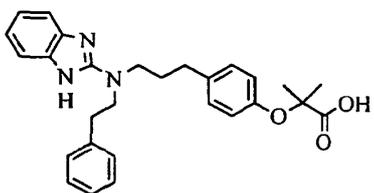
10

### Compuesto B



15

### Compuesto C



## (1) Métodos de medición

### Análisis de Transfección

20

Se utilizaron células COS-7, que es una línea celular de riñón de mono verde Africano, para todos los análisis de transfección. Las células se cultivaron en

medio DMEM con un suplemento de suero bovino fetal al 10%, ácido glutámico, y un antibiótico en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% humidificada.

5 Las células se transfectaron mediante un reactivo de lipofectamina con una mezcla que contenía un plásmido de expresión, plásmido informador de luciferasa de luciérnaga. Y se utilizó un plásmido de expresión de  $\beta$ -galactosidasa como control interno para la eficacia de la transfección. Cada vector de expresión contenía un dominio de unión a ADN Gal4, que es un factor de transcripción de levadura y un dominio de unión al ligando PPAR $\alpha$ (166-467aa),  $\gamma$ (182-505aa) o  $\delta$ (137-441aa) humano.

15 Se incubaron células transfectadas transitoriamente con DMEM con FCS al 0,2% con o sin compuesto. Y al cabo de 16 horas, se midieron la actividad luciferasa y la actividad  $\beta$ -galactosidasa del producto lisado celular.

20 Cada compuesto se disolvió en, y se diluyó con, dimetilsulfóxido (DMSO), y la concentración de DMSO de medio DMEM (que contenía suero al 0,2%) se ajustó a 0,1% después del tratamiento de las células. Los compuestos empleados como control positivo son WY 14643, troglitazona (Journal of Medicinal Chemistry, 43, págs. 527-550, 2000), y GW 501516 (Proc. Natl. Acad. Sci., 98, págs. 5306-5311, 2001) para PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , y PPAR $\delta$ , respectivamente.

30 La Tabla 9 muestra la actividad agonística (hacia hPPAR $\alpha$ , hPPAR $\gamma$ , hPPAR $\delta$ ) de los compuestos de la presente invención y los compuestos comparativos.

Tabla 9

Ejemplo Núm.	hPPAR ; CE <sub>50</sub> (µM)		
	α	γ	δ
1	0,01	>100	1,6
2	0,01	7,3	2,5
3	0,01	>100	1,8
6	0,07	3,5	>100
9	0,01	1,2	2,4
12	1,2	>100	>100
13	0,01	>50	2
14	0,0002	>100	1,7
15	0,05	>100	1,5
18	0,07	1,2	>100
19	0,0001	1,2	>100
20	0,1	1,2	2,0
24	0,03	1,4	2,3
31	0,09	>100	>50
34	0,06	1,2	1,6
35	0,02	1,2	1,6
36	0,05	2,1	1,6
37	0,07	4,2	1,5
38	0,05	1,5	1,4
39	0,08	9,1	1,6
41	0,04	2	>50
43	0,07	>100	5,3
44	0,08	>100	1,6

ES 2 357 060 T3

Ejemplo Núm.	hPPAR ; CE <sub>50</sub> (µM)		
	α	γ	δ
45	0,01	6,3	1,8
46	0,01	>100	1,8
47	0,04	>50	1,5
48	0,08	5,2	2
49	0,02	1,5	1,5
50	0,04	2,6	1,4
51	0,03	3,8	1,4
52	0,01	2	0,4
53	0,06	3,9	1,9
78	0,03	1,1	>100
82	0,002	1,2	2,5
83	0,002	0,91	1,6
85	0,001	1,1	1,6
87	0,003	0,94	1,2
88	0,011	2,9	3,7
93	0,009	>10	5,1
96	0,001	1,1	1,2
132	0,003	1,0	1,1
140	0,007	1,3	1,8
146	0,001	0,2	0,11
153	0,003	2,5	1,4
155	0,011	>10	1,8
157	0,004	1,2	1,3
158	0,005	1,6	1,1

Ejemplo Núm.	hPPAR ; CE <sub>50</sub> (µM)		
	α	γ	δ
159	0,009	>10	1,5
169	0,004	>10	2,0
183	0,004	0,4	2,4
186	0,02	5, 5	10
189	0,003	1,0	1,3
204	0,01	1,6	1,8
206	0,01	1,4	1,7
229	0,006	>10	1,8
231	0,013	>10	>100
Compuesto A	0,11	0,2	0,4
Compuesto B	0,12	0,7	0,9
Compuesto C	-	-	-

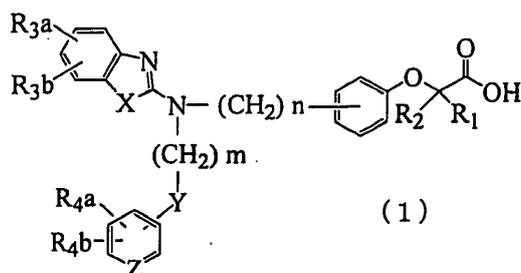
Se encontró que las selectividades para hPPAR $\alpha$  de los compuestos A y B eran bajas, y específicamente, sus niveles son solo menos de 10 veces los valores de CE<sub>50</sub>. Además, se encontró que el compuesto C no mostraba activación de ninguna isoforma de hPPAR. En contraste, los compuestos de la presente invención mostraron una excelente selectividad para hPPAR $\alpha$ , revelando claramente que los compuestos de la presente invención tienen alta selectividad para hPPAR $\alpha$  en comparación con los compuestos A, B, y C descritos en el documento WO 02/46176.

Las Figs. 1 a 5 muestran los factores de activación, con respecto a cada isoforma de hPPAR, de los compuestos

de la presente invención (Ejemplos 1 y 2) y los compuestos comparativos (compuestos A, B, y C) según se determinó a los valores de  $CE_{50}$  correspondientes en la activación de  $hPPAR\alpha$  y a concentraciones 10 veces las de los valores de  $CE_{50}$ . El factor de activación se define como la razón de actividad del compuesto de ensayo con respecto a la del control, que contiene solo disolvente (DMSO) y no compuesto de ensayo. Como resulta evidente de estas Figuras, los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 no mostraron sustancialmente activación de  $hPPAR\gamma$  y  $hPPAR\delta$  ni siquiera a la concentración de 10 veces la del valor de  $CE_{50}$  en la activación de  $hPPAR\alpha$ , mientras los compuestos A y B activan fuertemente  $hPPAR\gamma$  y  $hPPAR\delta$  a la concentración de 10 veces la del valor de  $CE_{50}$  en la activación de  $hPPAR\alpha$ . Se encontró que el Compuesto C no había activado la isoforma de  $hPPAR$ . Los resultados indican que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como excelentes activadores selectivos de  $hPPAR\alpha$ .

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



5

(donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo; cada uno de  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , y  $R_{4b}$ , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )carbonilo, un grupo dialquil( $C_1$ - $C_4$ )amino, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfonilo, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfonilo, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfinilo, o un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, o  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$ , o  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  se pueden unir entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N- $R_5$  ( $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )tio, un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )sulfonilo, o un grupo alquil( $C_1$ - $C_4$ )carbonilo); Y representa un átomo de oxígeno,  $S(O)_1$  (1 es un número de 0 a 2), un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo, o NH; Z representa CH o N; n es un número de 1 a 6; y m es un número de 2 a 6) o una de sus sales.

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa un átomo de oxígeno, Y representa un átomo de oxígeno, y Z representa CH.

30

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

seleccionado entre Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico, Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico, Ácido 2-[3-  
5 [N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico, Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico, Ácido 2-[3-  
10 [[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]acético, Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico, Ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico, Ácido 2-  
15 [3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico.

4. Un fármaco que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

20 5. Un fármaco terapéutico para la hiperlipidemia que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

25 6. Un fármaco terapéutico para la arteriosclerosis que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

30 7. Un fármaco terapéutico para la diabetes que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

35 8. Un fármaco terapéutico para las complicaciones de la diabetes que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

9. Un fármaco terapéutico para la inflamación que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5 10. Un fármaco terapéutico para las enfermedades cardíacas que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 12. El uso de un compuesto o una de sus sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un fármaco.

Fig. 1

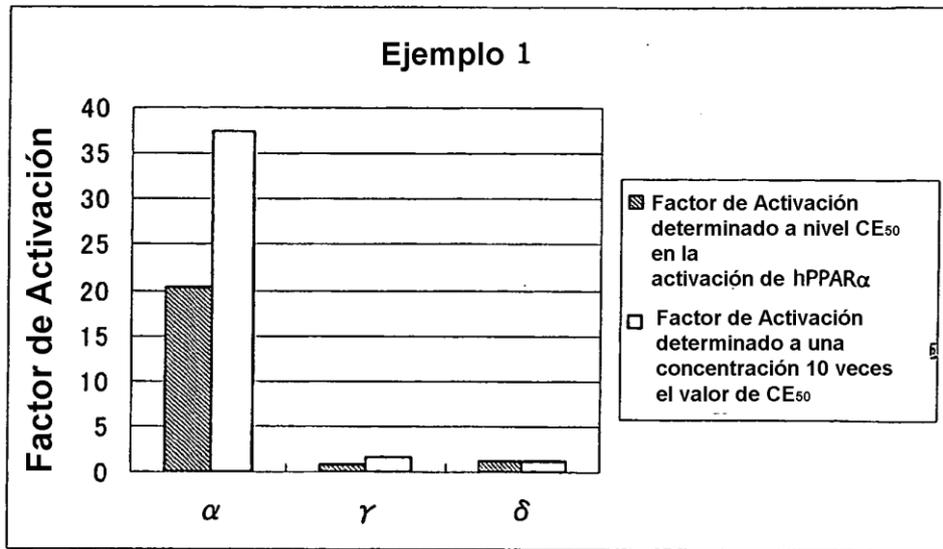


Fig. 2

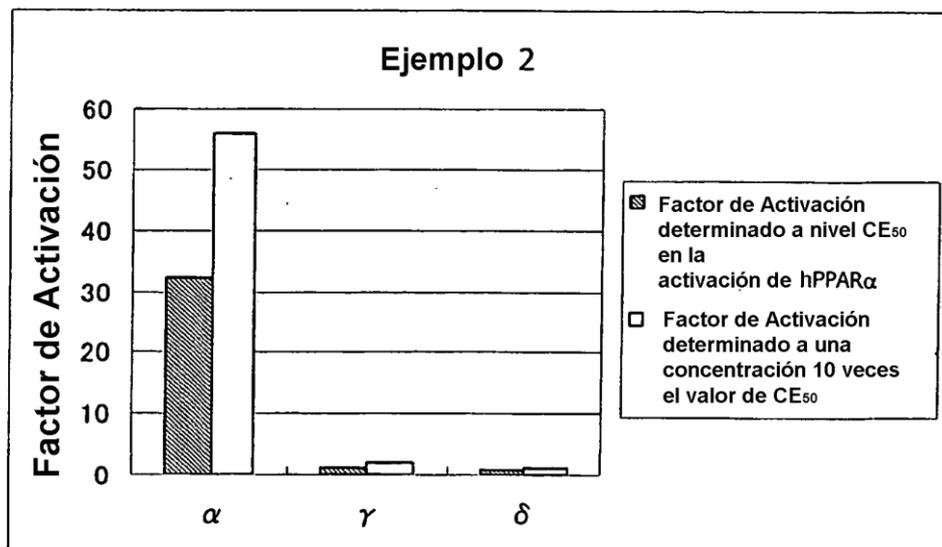


Fig. 3

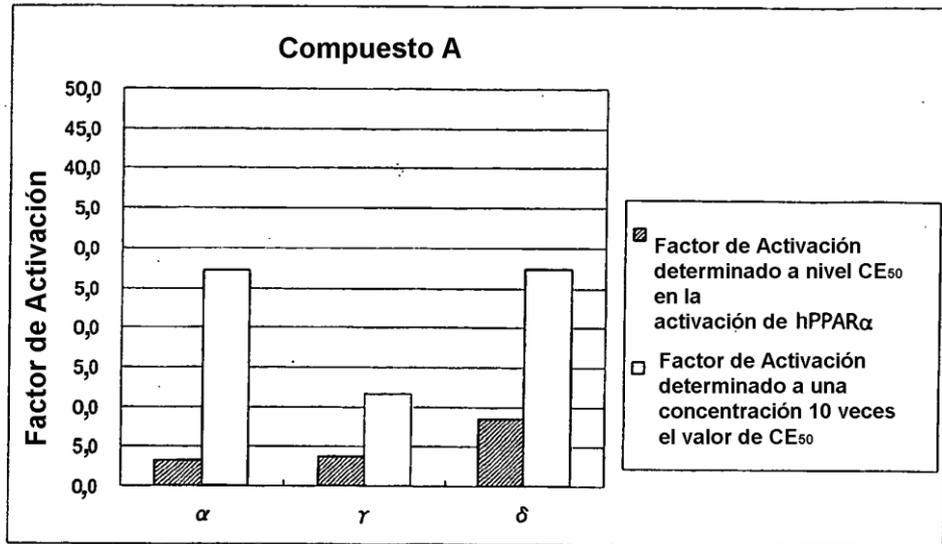


Fig. 4

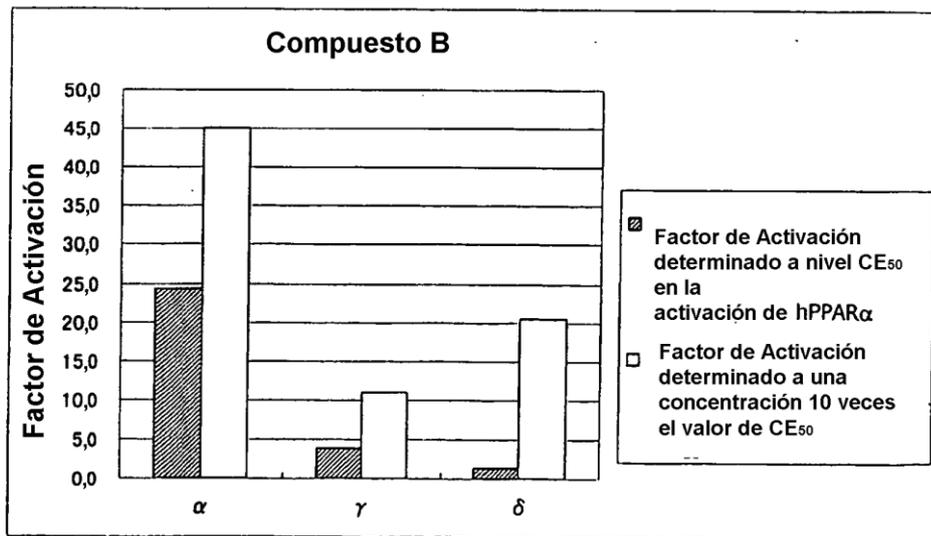


Fig. 5

