

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 617**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07C 323/16 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763966 .6**
96 Fecha de presentación: **29.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1899302**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS COMO ACTIVADORES DE PPAR-DELTA.**

30 Prioridad:
30.06.2005 EP 05105937
22.12.2005 EP 05112755

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2012

73 Titular/es:
HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC
4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY
HIGH POINT, NC 27265, US

72 Inventor/es:
EBDRUP, Søren

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 617 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ácidos fenoxiacéticos como activadores de PPAR-delta

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ácidos fenoxi-acéticos novedosos, productos farmacéuticos que comprenden los mismos, y procedimientos de uso de los mismos. Los ácidos fenoxi-acéticos son activadores de receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-δ.

Antecedentes de la invención

10 La arteriopatía coronaria (CAD) es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico (es decir, pacientes que entran en la categoría del "cuarteto mortal" de deterioro de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y/u obesidad).

15 Los fibratos hipolipemiantes y las tiazolidinadonas antidiabéticas muestran por separado actividades de disminución de triglicéridos de efectividad moderada, aunque no son suficientemente potentes ni eficaces como para ser una monoterapia de elección para la dislipidemia observada con frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 2 o síndrome metabólico. Las tiazolidinadonas disminuyen también potencialmente los niveles de glucosa circulante de modelos animales y seres humanos con diabetes de tipo 2. Sin embargo, la clase de compuestos fibratos no tiene efectos beneficiosos sobre la glucemia. Los estudios sobre las acciones moleculares de estos compuestos indican que las tiazolidinadonas y los fibratos ejercen su acción mediante la activación de distintos factores de transcripción de la familia de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), lo que resulta en el aumento y la disminución de la expresión de enzimas y apolipoproteínas específicas, respectivamente, ambos agentes clave en la regulación del contenido de triglicéridos en el plasma.

20 Inicialmente se informó que la activación de PPAR-δ no estaba involucrada en la modulación de niveles de glucosa o triglicéridos. (Berger et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 6718-6725). Más tarde se demostró que la activación de PPAR-δ conduce a mayores niveles de colesterol HDL en ratones db/db (Leibowitz et al. FEBS Letters 2000, 473, 333-336). Además, cuando se administró un agonista de PPAR δ a monos rhesus resistentes a la insulina, de edad mediana, obesos, causó un aumento notable dependiente de la dosis en el colesterol HDL en suero mientras reducía los niveles de LDL pequeños y densos, triglicéridos en ayunas e insulina en ayunas (Oliver et al. PNAS 2001, 98, 5306-5311). El mismo documento también mostró que la activación de PPAR-δ aumentó el casete A1 de unión a ATP transportador inverso de colesterol e indujo el eflujo de colesterol específico de apolipoproteína A1 inducida. La participación de PPAR-δ en la oxidación de ácidos grasos en los músculos fue justificada además en ratones knock-out para PPAR-α. Muoio et al. (J. Biol. Chem. 2002, 277, 26089-26097) mostraron que niveles elevados de PPAR-δ en el músculo esquelético pueden compensar la deficiencia en PPAR-α. Además de los efectos sobre la homeostasis del colesterol, se observó que el tratamiento con PPARδ disminuye la glucosa y la insulina plasmáticas y mejora la sensibilidad a la insulina en ratones ob/ob y db/db diabéticos y en ratones con resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas (PNAS 2003, 100, 15924-15929; PNAS 2006, 103, 3444-3449). En conjunto, estas observaciones sugieren que la activación de PPAR-δ es útil en el tratamiento y la prevención de diabetes de tipo 2, enfermedades y condiciones cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, hipertrigliceridemia, y dislipemia mixta (WO 01/00603).

40 Se ha informado de una serie de compuestos PPAR-δ que son útiles en el tratamiento de la hiperglucemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia (WO 02/59098, WO 01/603, WO 01/25181, WO 02/14291, WO 01/79197, WO 99/4815, WO 97/28149, WO 98/27974, WO 97/28115, WO 97/27857, WO 97/28137, y WO 97/27847). WO 2004093879, WO 2004092117, WO 2004080947, WO 2004080943, WO 2004073606, WO 2004063166, WO 2004063165, WO 2003072100, WO 2004060871, WO 2004005253, WO 2003097607, WO 2003035603, WO 2004000315, WO 2004000762, WO 2003074495, WO 2002070011, WO 2003084916, US 20040209936, WO 2003074050, WO 2003074051, WO 2003074052, JP 2003171275, WO 2003033493, WO 2003016291, WO 45 2002076957, WO 2002046154, WO 2002014291, WO 2001079197, WO 2003024395, WO 2002059098, WO 2002062774, WO 2002050048, WO 2002028434, WO 2001000603, WO 2001060807, WO 9728149, WO 2001034200, WO 9904815, WO 200125226, WO 2005097098; WO 2005097762; WO 2005097763.

50 La reducción de la glucosa como un enfoque único no supera las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico. Los nuevos tratamientos de la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico deben por lo tanto tener como objetivo tanto la reducción de la hipertrigliceridemia manifiesta asociada con estos síndromes como la reducción de la hiperglucemia. Esto indica que la investigación de compuestos que muestren grados diversos de activación de PPAR-δ debe conducir al descubrimiento de fármacos eficaces que reduzcan los triglicéridos y/o el colesterol y/o la glucosa que tengan grandes posibilidades en el tratamiento de enfermedades como diabetes de tipo 2, dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, es decir, deterioro de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y/u obesidad), enfermedades cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis) e hipercolesterolemia.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona ácidos fenoxi-acéticos novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles como activadores de PPAR- δ .

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento novedoso de la diabetes de tipo 2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

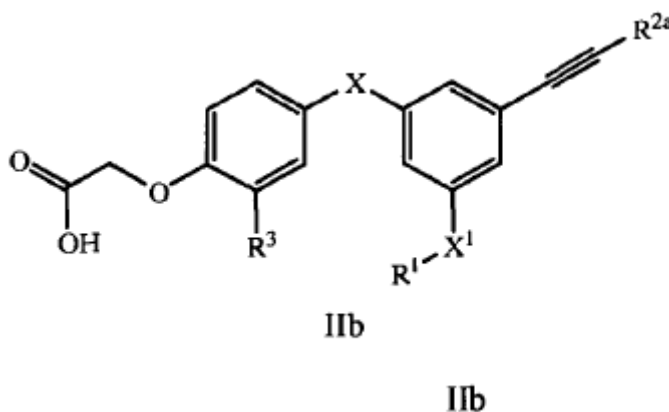
15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento novedoso de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad se selecciona de dislipidemia, síndrome x (incluyendo el síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, e isquemia miocárdica), hiperglucemia, hiperlipidemia, e hipercolesterolemia.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso de tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad se selecciona de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, disminución de la apoptosis en células de mamífero (por ejemplo, células beta de islotes de Langerhans), enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, y nefroesclerosis hipertensiva), mejora de las funciones cognitivas en demencia, tratamiento de complicaciones diabéticas, psoriasis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), prevención y tratamiento de pérdida ósea (por ejemplo, osteoporosis), y disminución de los biomarcadores de aterosclerosis (por ejemplo, proteína C reactiva (CRP), TNF- α , e IL-6).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos novedosos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

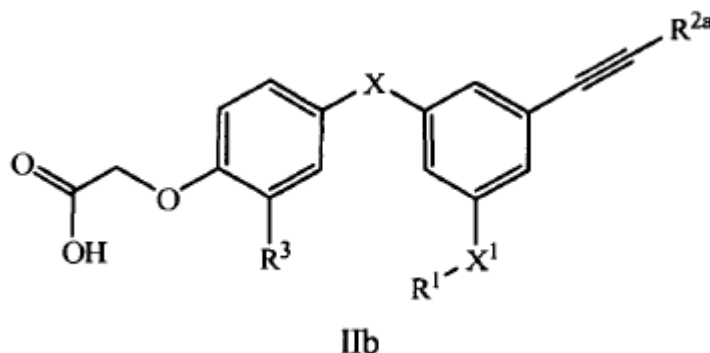
- 30 Estos y otros objetos, que se harán evidentes durante la siguiente descripción detallada, han sido logrados a través del descubrimiento de los inventores de que los compuestos de fórmula IIb:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son activadores de PPAR- δ .

Descripción de la invención

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb



5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

X es S;

X1 es O o S;

R¹ es alquilo C₁₋₆;

10 R^{2a} se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{2b}; arilo sustituido con 0-2 R^{2b}; y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2b};

R^{2b}, en cada aparición, se selecciona de OH sustituido con 0-1 R^{2c}; SH sustituido con 0-1 R^{2c}; Cl; F; NH₂ sustituido con 0-2 R^{2c}; -CN; NO₂; metanosulfonylo; alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}; alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}; arilo sustituido con 0-2 R^{2c}; heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2c}; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2c}; y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{2c};

15 R^{2c}, en cada aparición, se selecciona de OH; SH; Cl; F; NH₂; -CN; NO₂; alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; arilo sustituido con 0-2 R^{2d}; y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2d};

R^{2d}, en cada aparición, se selecciona de OH; SH; Cl; F; NH₂; -CN; NO₂; alquilo C₁₋₄; y alqueno C₂₋₄; y

R³ se selecciona de Cl; F; CH₃; y CH₂CH₃.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con un heterociclo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R³ se selecciona de Cl y CH₃.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que X es S.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que X¹ es O.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que X¹ es S.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que: R^{2a} es arilo sustituido con R^{2b}; en la que R^{2b} se selecciona de OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que: R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{2b}; en la que R^{2b} se selecciona de arilo sustituido con R^{2c}; y en la que R^{2c} se selecciona de OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que: R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{2b}; en la que R^{2b} se selecciona de heteroarilo sustituido con R^{2c}; y en la que R^{2c} se selecciona de OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso seleccionado de:

Ácido 4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético;

Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético;

Ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético;

5 Ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético; y

Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetilfenoxi)-acético;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica con un compuesto novedoso, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso de tratamiento de la diabetes tipo 2, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que la enfermedad se selecciona de la tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, incluyendo reducción de la mortalidad, arteriopatías coronarias, cardiopatías coronarias, ataque cardíaco, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, infarto coronario, ataque isquémico transitorio (TIA), y accidente cerebrovascular), hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, y hiperinsulinemia.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad se selecciona de diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina, disminución de la apoptosis en células de mamífero (por ejemplo, células beta de islotes de Langerhans), enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, y nefroesclerosis hipertensiva), mejora de las funciones cognitivas en demencia, tratamiento de complicaciones diabéticas, psoriasis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), prevención y tratamiento de pérdida ósea (por ejemplo, osteoporosis), y disminución de los biomarcadores de aterosclerosis (por ejemplo, proteína C reactiva (CRP), TNF- α , y IL-6).

25 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso para la preparación de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas seleccionadas de agentes antiobesidad, agentes que regulan el apetito, antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o están asociadas con la diabetes, y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de o están asociados con la obesidad.

35 Las sustancias adicionales adecuadas pueden ser seleccionadas de agonistas de CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina) inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5-HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos de liberación de hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína desacoplante 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor de retinoide X) o agonistas de TR β .

40 Los agentes antiobesidad adecuados incluyen leptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, mazindol, y fentermina.

Los antidiabéticos adecuados incluyen insulina, agentes hipoglucemiantes activos por vía oral y derivados de GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón) (véase el documento WO 98/08871).

5 Los agentes hipoglucemiantes activos por vía oral incluyen preferentemente sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón (véase el documento WO99/01423), agonistas de GLP-1, abridores de canales de potasio (véase los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861), inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos (por ejemplo, agentes antihiperlipémicos y agentes antilipémicos), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de RXR, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , y tiazolidinonas (por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona y rosiglitazona).

10 Los agentes a administrar en combinación con los compuestos de la presente invención también incluyen sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, y glicazida), biguanidas (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y senaglinida), inhibidores de glucosidasa- α (por ejemplo, miglitol y acarbosa), un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β (por ejemplo, las sulfonilureas anteriores y repaglinida), y nateglinida.

15 Los agentes antihiperlipémicos o antilipémicos incluyen apolipoproteína A-I Milano, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, muraglitazar, EML-4156, LY-518674, LY-519818, MK-767, torcetrapib, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, cerivastina, rosuvastatina, pitavastatina, acipimox, ezetimibe, probucol, dextrotiroxina y ácido nicotínico.

20 En otra realización los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente (por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, o insulina y lovastatina).

25 Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen bloqueantes β (por ejemplo, alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, y metoprolol), inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) (por ejemplo, benazepril, captopril, fosinopril enalapril, lisinopril, quinapril y ramipril), bloqueantes de canales de calcio (por ejemplo, nifedipino, felodipino, nicardipino, isradipino, nimodipino, diltiazem y verapamilo), y bloqueantes α (por ejemplo, doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina).

Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más de los compuestos mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se consideran dentro del alcance de la presente invención.

30 Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan una solubilidad en agua de al menos 0,1 mg/l, determinada a 25 °C y pH 7,0. Más preferentemente, la solubilidad es de al menos 0,5 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es de al menos 1 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es de al menos 2 mg/l. Además, la solubilidad es preferentemente por lo menos de 10 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es por lo menos de 50 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es por lo menos de 200 mg/l.

35 Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan un valor de CI_{50} menor que 5 μ m según lo determinado por el ensayo de transactivación transitoria de PPAR. Más preferentemente, el valor de CI_{50} es menor que 1 μ m. Aún más preferentemente el valor de CI_{50} es menor que 500 nM. Aún más preferentemente el valor de CI_{50} es menor que 100 nM. Más preferentemente el valor de CI_{50} es menor que 50 nM. Aún más preferentemente el valor de CI_{50} es menor que 25 nM. Aún más preferentemente, el valor de CI_{50} es menor que 10 nM. Incluso aún más preferentemente, el valor de CI_{50} es menor que 5 nM.

40 Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan un peso molecular menor que 1000 g/mol. Más preferentemente, el peso molecular es menor que 750 g/mol. Aún más preferentemente el peso molecular es menor que 600 g/mol. Aún más preferentemente, el peso molecular es menor que 550 g/mol. Más preferentemente el peso molecular es menor que 500 g/mol. Aún más preferentemente el peso molecular es menor que 400 g/mol.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención estén ionizados a pH 7,4.

45 Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan solamente un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 5,5-9. Más preferentemente, los compuestos tienen un solo grupo ionizado ácido carboxílico a un pH de 6-8. Aún más preferentemente los compuestos tienen un solo grupo ionizado ácido carboxílico a un pH de 6,5-7,5. Aún más preferentemente, los compuestos tienen un solo grupo ionizado ácido carboxílico a pH 7,4.

50 Se prefiere que los compuestos de la presente invención sean zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 5,5-9. Más preferentemente, los compuestos son zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 6-8. Aún más preferentemente, los compuestos son zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 6,5-7,5. Aún más preferentemente, los compuestos son zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a pH 7,4.

55

Composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales como las desveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, que incluyen cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones y aplicaciones tópicas.

10 Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la presente invención una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o diluyente o ser diluido mediante un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo, que puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papel, u otro envase. En la preparación de las composiciones, pueden utilizarse las técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el compuesto activo generalmente se mezclará con un vehículo, o diluirá mediante un vehículo, o encerrará dentro de un vehículo que puede estar en la forma de una ampolla, cápsula, sobre, papel, u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede ser adsorbido en un contenedor sólido granulado, por ejemplo, en una bolsita. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxi-etileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Del mismo modo, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. Las formulaciones de la invención pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida, o retraso en la liberación del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y mezcladas, si se desea, con agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes y similares, que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos.

35 La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte efectivamente el compuesto activo al sitio de acción adecuado o deseado, como oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, de depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o un ungüento, se prefiere la vía oral.

40 Si se utiliza un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede estar en comprimidos, ser colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en la forma de una pastilla o comprimido para disolución oral. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede ser en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril inyectable como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

45 Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de fórmula I disuelto o suspendido en un vehículo líquido, en particular un vehículo acuoso, para aplicación en aerosol. El vehículo puede contener aditivos como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes como parabenos.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

50 Los comprimidos, grageas, o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo o un aglutinante hidrato de carbono o similares son especialmente adecuados para la aplicación oral. Los vehículos preferidos para comprimidos, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz, y/o almidón de patata. Puede utilizarse un jarabe o elixir en casos en que puede emplearse un vehículo edulcorado.

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto de la presente invención en combinación con más sustancias farmacológicamente activas como las descritas anteriormente.

55 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, especialmente un ser humano en necesidad de este tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de enfermedades relacionadas con la regulación del azúcar en la sangre. Los mamíferos también incluyen animales, tanto animales domésticos, por ejemplo, animales de compañía, y animales no domésticos como los silvestres.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean efectivos en un amplio intervalo de dosificación. Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrada en una o más dosis como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la condición tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma farmacéutica unitaria típica para la administración oral una o más veces al día tal como 1 a 3 veces por día puede contener de 0,05 a aproximadamente 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Definiciones

Todas las referencias descritas en la presente memoria se incorporan en su totalidad por referencia.

“Sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por el sustituyente designado. Sólo se pretende abarcar los compuestos farmacéuticamente estables.

Cuando se proporcionan ejemplos de las definiciones, esto no significa que la definición estará limitada a los ejemplos especificados.

La presente invención incluye todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos presentes. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Cuando se listan O o S como un sustituyente, oxo y sulfo, respectivamente, se pretende que un átomo de carbono sea reemplazado por el O o S. Por ejemplo, si un alquilo fuera sustituido por O, se formaría entonces un éter. Preferentemente no se forman uniones heteroátomo-heteroátomo como O-O, O-S, O-N, S-S, y S-N.

“Alquilo” incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, 2-metil-butilo, y 2-etil-butilo.

“Alquenilo” incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 2-metil-butenilo.

“Alquinilo” incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y 2-metil-butinilo.

“Arilo” incluye fenilo, naftilo, fluoreno, antraceno, fenantrenilo, azuleno, y un anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado. El anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado consta de 8, 9, 10, 11, o 12 átomos de carbono, preferentemente de 8, 9, o 10 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos carbocíclicos bicíclicos parcialmente saturados incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, 1,2,4 α ,5,8,8 α -hexahidronaftilo, y 1,3 α -dihidropentaleno. Un grupo arilo preferido es fenilo.

“Cicloalquilo” significa un anillo que tiene el número de átomos de carbono designado y que tiene solamente enlaces simples entre los átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen entre otros a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo.

“Heteroarilo” significa un anillo mono-, bi-, o tricíclico que consta de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, en el que el heteroátomo se selecciona de oxígeno, nitrógeno, y azufre. Si está presente un azufre, entonces puede ser mono- o di-oxidado. Si está presente un nitrógeno, entonces puede ser N, NH, o N sustituido. El heterociclo puede estar conectado a través de un átomo de carbono o de nitrógeno, a menos que la unión al átomo de nitrógeno de lugar a un nitrógeno cuaternario. Si el heteroarilo es bicíclico, entonces uno o ambos anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s). Si el heteroarilo es tricíclico, entonces uno, dos o los tres anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s). Si el heterociclo es monocíclico, entonces este anillo es aromático (por ejemplo, completamente insaturado). Si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico, entonces por lo menos un anillo es aromático.

Los ejemplos de “heteroarilo” son pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo), furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo, tien-3-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo,

isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo), 1,2,3-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo), 1,2,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), 1,2,5-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo), 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo), 1,2,3-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo), 1,2,4-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), 1,2,5-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo), 1,3,4-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), piranilo (por ejemplo, piran-2-ilo), piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-2-ilo, piridazin-3-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo), pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tiadiazinilo, azepinilo, azecinilo, indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), isoindolilo, benzofuranilo (por ejemplo, benzo[b]furan-2-ilo, benzo[b]furano-3-ilo, benzo[b]furan-5-ilo, benzo[c]furan-2-ilo, benzo[c]furan-3-ilo, benzo[c]furan-5-ilo), benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, benzo[b]tien-5-ilo, benzo[c]tien-2-ilo, benzo[c]tien-3-ilo, benzo[c]tien-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-5-ilo), indolizino (por ejemplo, indolizin-1-ilo, indolizin-3-ilo), benzopiranilo (por ejemplo, benzo[b]piran-3-ilo, benzo[b]piran-6-ilo, benzo[c]piran-1-ilo, benzo[c]piran-7-ilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-5-ilo), bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazinilo, benzotriazolilo, naftiridinilo (por ejemplo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,7-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo), ftalazinilo (por ejemplo, ftalazin-1-ilo, ftalazin-5-ilo), pteridinilo, purinilo (por ejemplo, purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, purin-9-ilo), quinazolinilo (por ejemplo, quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-6-ilo), cinnolinilo, quinolinilo (por ejemplo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo), isoquinolinilo (por ejemplo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo), quinoxalinilo (por ejemplo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo), pirrolpiridinilo (por ejemplo, pirrol[2,3-b]piridinilo, pirrol[2,3-c]piridinilo, pirrol[3,2-c]piridinilo), furopiridinilo (por ejemplo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo), tienopiridinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazopirimidinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[3,4-a]pirimidinilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo, pirazol[3,4-b]piridinilo, pirazol[3,4-c]piridinilo, pirazol[1,5-a]piridinilo), pirazolpirimidinilo (por ejemplo, pirazol[1,5-a]pirimidinilo, pirazol[3,4-d]pirimidinilo), tiazolpiridinilo (por ejemplo, tiazol[3,2-d]piridinilo), tiazolpirimidinilo (por ejemplo, tiazol[5,4-d]pirimidinilo), imidazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazolilo), triazolpiridinilo (por ejemplo, triazol[4,5-b]piridinilo), triazolpirimidinilo (por ejemplo, 8 azapurinilo), carbazolilo (por ejemplo, carbazol-2-ilo, carbazol-3-ilo, carbazol-9-ilo), fenoxazinilo (por ejemplo, fenoxazin-10-ilo), fenazinilo (por ejemplo, fenazin-5-ilo), acridinilo (por ejemplo, acridin-9-ilo, acridin-10-ilo), fenotiazinilo (por ejemplo, fenotiazin-10-ilo), carbolinilo (por ejemplo, pirido[3,4-b]indol-1-ilo, pirido[3,4-b]indol-3-ilo), fenantrolinilo (por ejemplo, fenantrolin-5-ilo), pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo (por ejemplo, 4,5-dihidroimidazol-2-ilo, 4,5-dihidroimidazol-1-ilo), indolinilo (por ejemplo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo-[b]furan-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furan-4-ilo), dihidrobenzotienilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo-[b]tien-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b]tien-5-ilo), 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]furan-5-ilo), dihidrobenzopiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidrobenzo[b]piran-3-ilo, 3,4-dihidrobenzo[b]piran-6-ilo, 3,4-dihidrobenzo[c]piran-1-ilo, dihidrobenzo[c]piran-7-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo), isoxazolinilo, oxazepinilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-6-ilo), tetrahidrobencimidazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol-5-ilo), tetrahidroimidazo[4,5-c]piridilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]pirid-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]pirid-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]pirid-6-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinoxalinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo), espiro [isoquinolin-3, 1'-ciclohexano]-1-ilo, espiro [piperidina-4,1'-benzo[c]tiofen]-1-ilo, espiro [piperidin-4,1'-benzo[c]furan]-1-ilo, espiro [piperidin-4,3'-benzo[b]furan]-1-ilo, espiro [piperidin-4,3'-cumarina]-1-ilo. Un heteroarilo preferido es piridinilo.

Otros ejemplos de "heteroarilo" son furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, pteridinilo y purinilo.

"Heterociclilo" o "heterociclo" (heterociclo) significa un anillo mono-, bi-, o tricíclico que consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, en el que el heteroátomo se selecciona de oxígeno, nitrógeno, y azufre. Si está presente un azufre, entonces puede ser S, S(O), o S(O)₂. Si está presente un nitrógeno, entonces puede ser N, NH, N sustituido, o N-óxido. El heterociclo es un anillo saturado o parcialmente saturado. De 0-2 grupos CH₂ del heterociclo pueden ser sustituidos por C(O). El heterociclo puede conectarse a través de un átomo de carbono o nitrógeno, a menos que la unión al átomo de nitrógeno de lugar a un nitrógeno cuaternario. Si el heterociclo es bicíclico, entonces uno o ambos anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s). Si el heterociclo es tricíclico, entonces uno, dos o tres de los anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s).

Los ejemplos de "heterociclo" son aziridinilo (por ejemplo, aziridin-1-ilo), azetidino (por ejemplo, azetidino-1-ilo, azetidino-3-ilo), oxetanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-3-ilo), imidazolidinilo (por

ejemplo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo), isotiazolidinilo, piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo), homopiperidinilo (por ejemplo, homopiperidin-1-ilo, homopiperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo), 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidrotienilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo), 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, octahidroindolilo (por ejemplo, octahidroindol-1-ilo, octahidroindol-2-ilo, octahidroindol-3-ilo, octahidroindol-5-ilo), decahidroquinolinilo (por ejemplo, decahidroquinolin-1-ilo, decahidroquinolin-2-ilo, decahidroquinolin-3-ilo, decahidroquinolin-4-ilo, decahidroquinolin-6-ilo), decahidroquinoxalinilo (por ejemplo, decahidroquinoxalin-1-ilo, decahidroquinoxalin-2-ilo, decahidroquinoxalin-6-ilo), 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, atropinilo, tropinilo, quinuclidinilo, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octanilo, 1,4-dioxaspiro [4.5] decanilo (por ejemplo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ilo), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo), 8-azaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 8-azaespiro[4.5]decan-1-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo), 2-azaespiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2-azaespiro[5.5]undecan-2-ilo), 2,8-diazaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ilo, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-ilo), 2,8-diazaespiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-ilo), 1,3,8-triazaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-ilo, y 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-ilo).

Los ejemplos preferidos de "heterociclo" son pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, oxazolidinilo, oxazolona, isoxazolidinilo, isoxazolona, tioxazolidinilo, tioxazolona, isotioxazolidinilo, isotioxazolona, triazolidinilo, triazolinilo, tetrazolidinilo, tetrazolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, pirano, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo. Los grupos heterociclo preferidos son piperidinilo y morfolinilo.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra solo o en combinación para activar la glucoquinasa.

"Tratar" o "tratamiento" comprende el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que el estado de enfermedad se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado de ella, (b) inhibir el estado de enfermedad, por ejemplo, detener o retardar su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión del estado de enfermedad en sí o algún síntoma del estado de enfermedad.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de amonio y sales de amonio alquiladas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como de ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yohídrico, fosfórico, sulfúrico, y nítrico. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, y cetoglutaratos. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora a la presente memoria por referencia. Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio, zinc, y calcio. Los ejemplos de aminas y aminas orgánicas incluyen amonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina, y guanidina. Los ejemplos de aminoácidos catiónicos incluyen lisina, arginina, e histidina.

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 1 a 4 equivalentes de una base como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido potásico, hidróxido de calcio, e hidróxido de magnesio, en disolventes como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Pueden utilizarse mezclas de disolventes. Pueden utilizarse también bases orgánicas como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guandina y sus derivados, etc. Alternativamente, las sales de adición de ácido a condición de que sean aplicables son preparadas por tratamiento con ácidos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, y ácido tartárico en disolventes como acetato de etilo, éter, alcohol, acetona, THF, dioxano, etc. Pueden utilizarse también mezclas de disolventes.

Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención pueden ser preparados mediante el uso de reactivos en su forma enantiomérica individual en el procedimiento a condición de que sea posible, o mediante la realización de la reacción en presencia de catalizadores o reactivos en su forma enantiomérica individual o por resolución de la mezcla de estereoisómeros por procedimientos convencionales. Algunos de los procedimientos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolución enzimática, resolución de las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales como ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido tartárico, y ácido láctico a condición de que sea aplicable o bases quirales, como brucina, (*R*)- o (*S*)-feniletilamina, alcaloides de cincona y sus derivados. Los procedimientos comúnmente utilizados son compilados por Jaques et al en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Más específicamente un compuesto de la presente invención puede convertirse en una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas mediante tratamiento con aminas quirales, aminoácidos, aminoalcoholes derivados de aminoácidos; pueden emplearse condiciones de reacción convencionales para convertir el ácido en una amida; los diastereoisómeros pueden ser separados por cristalización fraccionada o cromatografía y los estereoisómeros de compuestos de fórmula I pueden ser preparados hidrolizando la amida diastereomérica pura.

La invención comprende también profármacos de los compuestos presentes, que al administrarse sufren transformación química por procedimientos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos presentes, que son fácilmente convertibles in vivo a un compuesto de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Esta invención se comprenderá mejor a partir de los ejemplos siguientes, que son con fines de ilustración y no pretenden limitar la invención definida en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Ejemplos

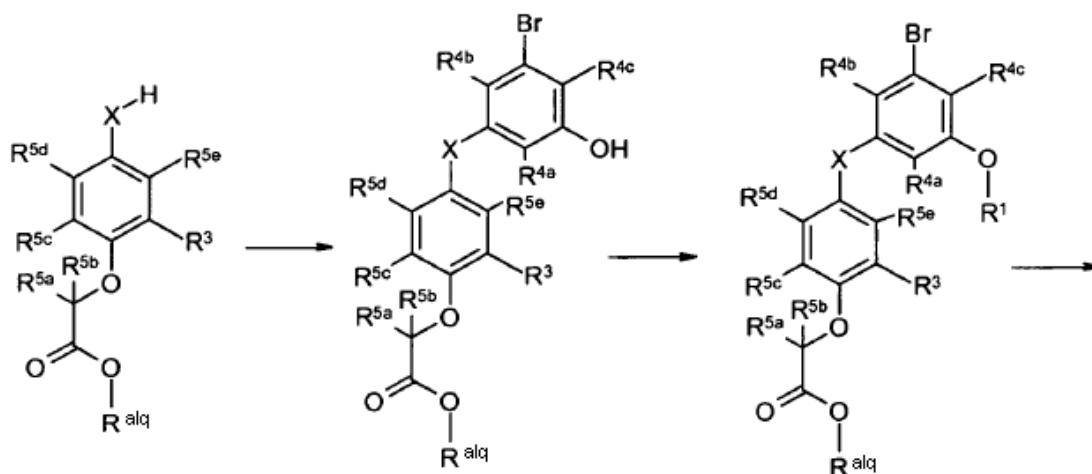
Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en atmósfera de nitrógeno utilizando técnicas de jeringa-tapa con septo. El material de vidrio se secó mediante calentamiento con un secador de pelo. Se utilizó MgSO₄ para secar las soluciones. Los disolventes se eliminaron al vacío por evaporación rotatoria. Los puntos de fusión se registraron en un equipo Büchi 535. Se utilizaron instrumentos Bruker AMX 400 y Bruker DRX 300 para registrar espectros de RMN de ¹H a 400 y 300 MHz, respectivamente, con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz.

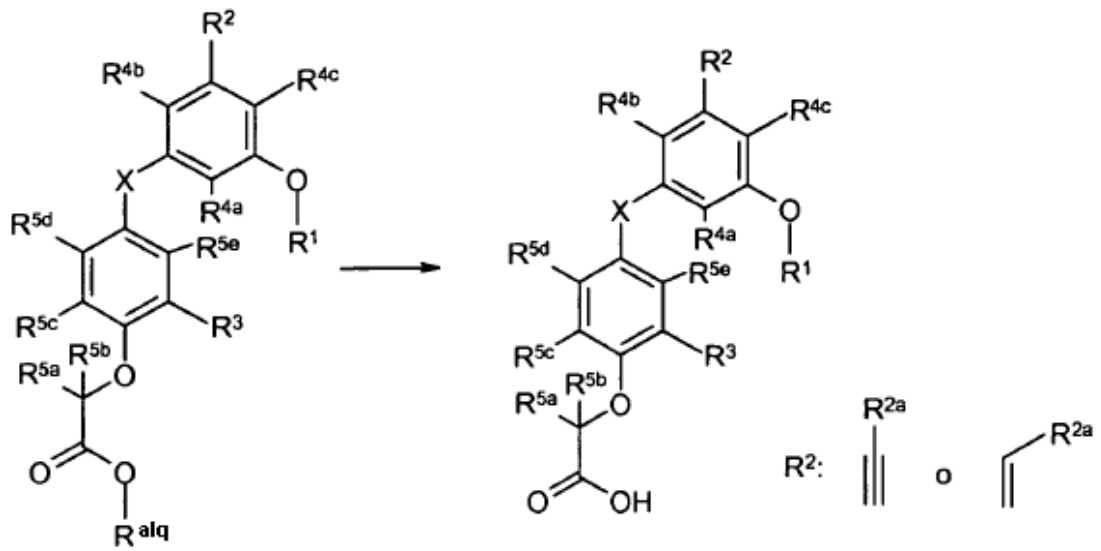
30 Materiales

Los compuestos de prueba fueron sintetizados o cuando estaban disponibles en el comercio fueron adquiridos de Aldrich, Specs, Maybridge, o Bionet. Para los compuestos sintetizados, el procedimiento para la síntesis y las características medidas de los compuestos se presentan en el ejemplo. Todos los compuestos para los que no se establece un procedimiento de síntesis en los ejemplos están disponibles en el comercio y han sido adquiridos o fueron preparados mediante procedimientos convencionales descritos en la literatura.

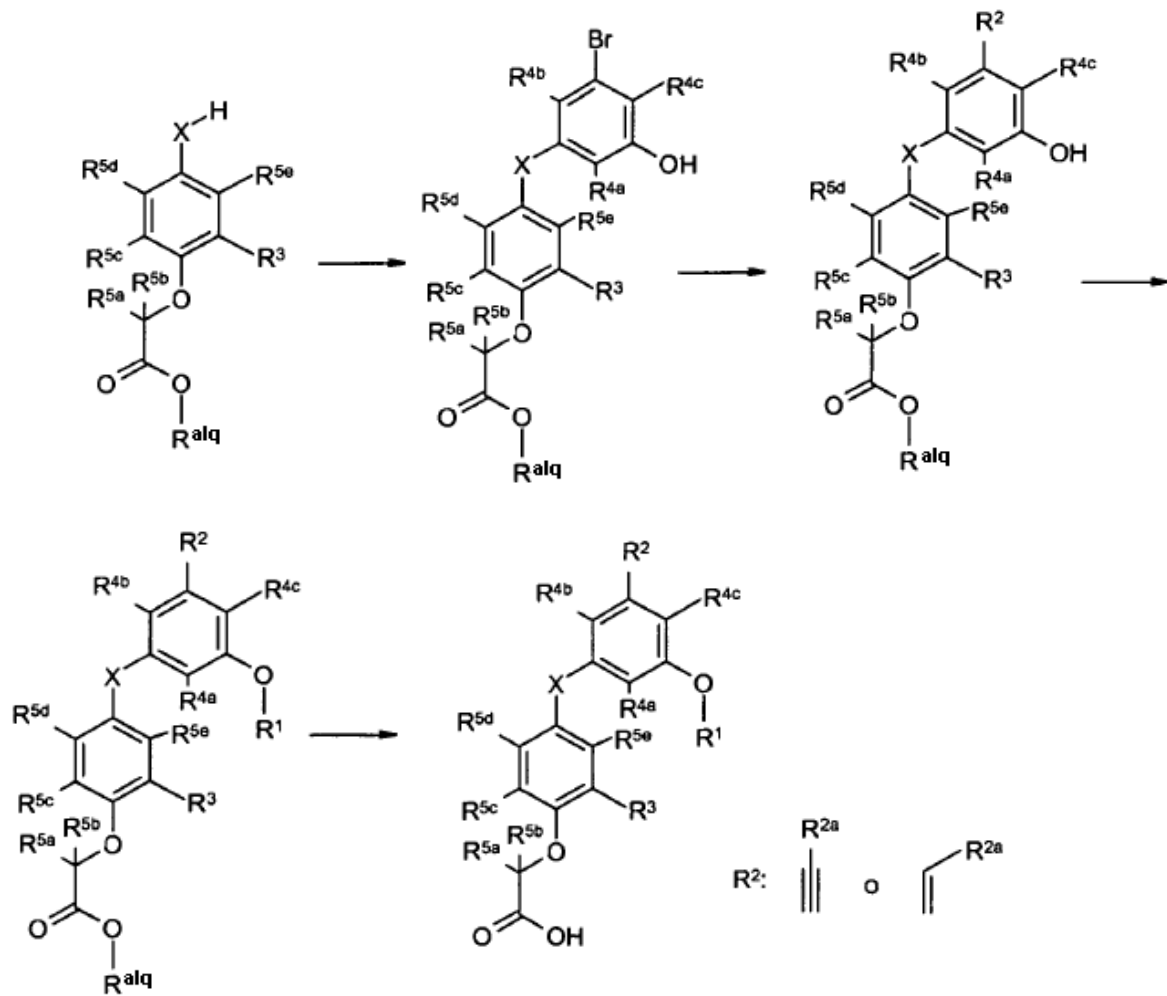
Un procedimiento general puede ser el siguiente:

Esquema 1:

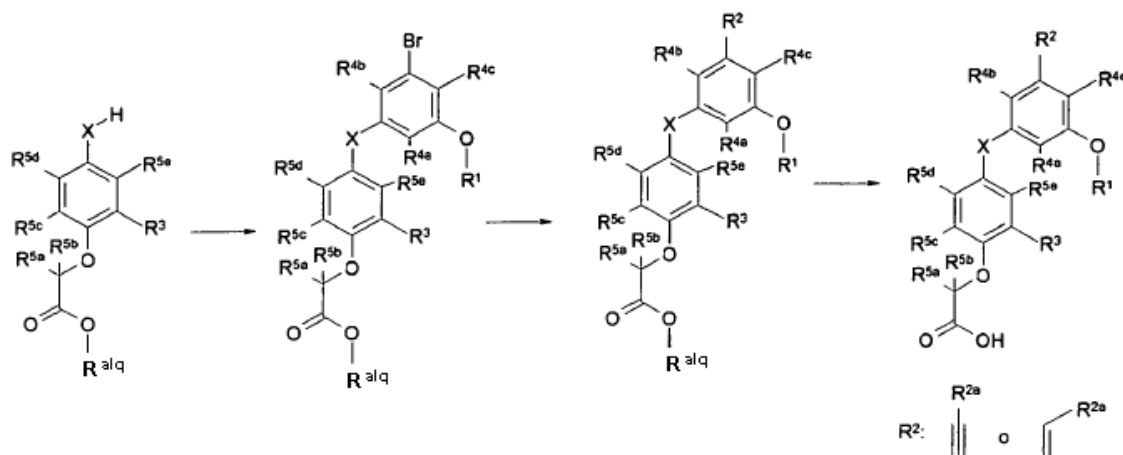




Esquema 2:



Esquema 3:



5 El intermedio sintético de fórmula I con R1 = H, R2 = Br y un grupo éster carboxílico, por ejemplo, acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético puede ser convertido a través de una reacción clásica de Mitsunobu o puede realizarse una reacción entre el fenol y haluros de alquilo (o un alquil mesilato, triflato, tosilato o similar) a un nuevo intermedio de fórmula I en la que X1-R1 forma un grupo éter o tioéter y R = Br. El nuevo intermedio puede convertirse a través de un protocolo de acoplamiento clásico de Sonogashira, Heck o Suzuki en un nuevo intermedio, en el que R2 es $-C\equiv CR^{2a}$, $-CH=CH-R^{2a}$ o un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. Es también posible llevar a cabo la reacción en sentido contrario realizando en primer término el acoplamiento de Sonogashira, Heck o Suzuki seguido por la reacción de formación de éter como se describió anteriormente. Los compuestos reivindicados también pueden realizarse como se describe para el éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxifenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético mediante la condensación de, por ejemplo, 1,3-dibromo-5-ciclopropilmetoxi-benceno u otro dibromofenil éter sustituido con éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético u otro mercaptobenceno sustituido. Los intermedios formados pueden convertirse en los compuestos reivindicados mediante una reacción clásica de hidrólisis de un éster de los ésteres respectivos de I (esquema 1-3).

Procedimiento general (A)

Sistemas de HPLC

20 Procedimiento A de HPLC

La purificación por RP se llevó a cabo en un sistema Gilson (4 bombas Gilson 306, detector Gilson 155, inyección manual Gilson reodyne, mezclador Gilson 811C y un colector de fracciones Gilson 202) utilizando una columna Fenomenex RP synergi-MAX (3 μ m, 30 mm x 250 mm) con elución en gradiente, 5% a 100% de disolvente B (acetonitrilo) en disolvente A (agua) en el curso de 40 min, 60 ml/min, detección a 210 nm, temperatura ambiente. Las fracciones reunidas se evaporaron a sequedad al vacío, o se evaporaron al vacío hasta la eliminación de MeCN, y a continuación se congelaron y liofilizaron.

Procedimiento B de HPLC

30 La purificación por RP se llevó a cabo en un sistema Gilson (3 bombas Gilson 306, detector Gilson 170 DAD y un controlador de líquidos Gilson 215) utilizando una columna Waters X-terra RP (10 μ m, 30 mm x 150 mm) con elución en gradiente, 5% a 95% de disolvente B (TFA 0,05% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA 0,05% en agua) en el curso de 15 minutos, 40 ml/min, detección a 210 nm, temperatura ambiente. Las fracciones reunidas se evaporaron a sequedad al vacío o se evaporaron al vacío hasta la eliminación de MeCN y a continuación se congelaron y liofilizaron.

HPLC-EM (Sistema 1)

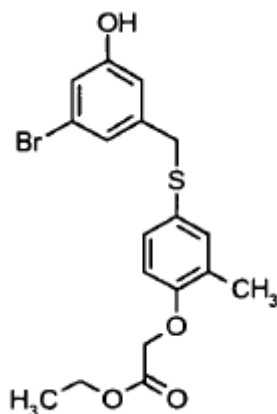
35 El análisis por RP se llevó a cabo en un sistema de HPLC Agilent (desgasificador 1100, bomba 1100, inyector 1100 y un DAD 1100) equipado con sistema de detección Agilent MS Modelo VL (MW 0-1000) y un sistema de detección S.E.D.E.R.E. Modelo Sedex 55 ELS utilizando una columna Waters X-terra MS C18 (5 μ m, 3,0 mm x 50 mm) con elución en gradiente, 5% a 95% de disolvente B (TFA 0,05% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA 0,05% en agua) en el curso de 3 minutos, 2,7 ml/min.

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en Merck DC-Alufolien, gel de sílice 60 F₂₅₄ y los componentes se visualizaron por UV₂₅₄. La cromatografía flash se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 de tamaño 0,04-0,063 mm y un sistema flash Quad 12/25.

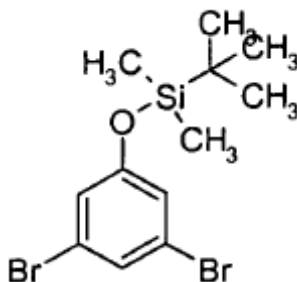
El 3,5-dibromofenol se preparó como está descrito por Yang, et al., Synth Commun; 2003, 33, 19, 3317-3326.

5 Intermedios

Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

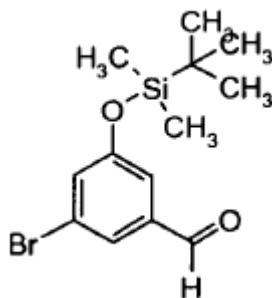


Paso A: terc-Butil-(3,5-dibromo-fenoxi)-dimetil-silano



10 Se disolvieron 3,5-dibromofenol (59,6 mmol; 15 g) e imidazol (65,5 mmol; 4,5 g) en diclorometano (150 ml) y se añadió cloruro de terc-butil-dimetilsililo (65,5 mmol; 9,9 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con éter dietílico, y se filtró. La solución orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, bicarbonato de sodio saturado, y agua y se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 22 g. HPLC-EM: m/z: 366,9 (M⁺); Tr: 3,09 min.

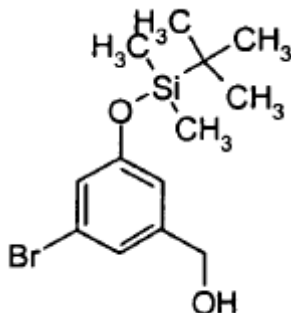
15 Paso B: 3-Bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-benzaldehído



20 Se disolvió terc-butil-(3,5-dibromo-fenoxi)-dimetil-silano (22 g; 60,08 mmol) en THF (200 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió n-BuLi (1,6 N en hexano; 41,25 ml; 66,09 mmol) mientras se mantuvo la temperatura en el intervalo de -60 y -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. y se añadió DMF (4,83 g; 66,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió metanol (5 ml) seguido por cloruro de amonio saturado. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica fue separada de la

fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano: diclorometano (1:1)). Rendimiento 7 g. HPLC-EM: m/z: 317,0 (M+1); Tr: 2,7 min.

Paso C: [3-Bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol

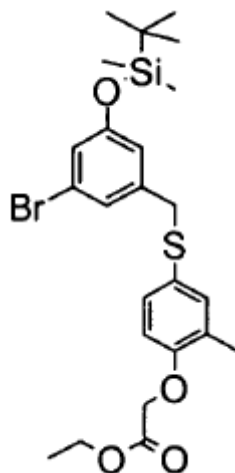


5

Se disolvió 3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído (7 g, 22,2 mmol) en THF y se añadió borohidruro de sodio (0,92 g; 24,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió agua, y la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para separar THF. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 6,4 g; HPLC-EM: m/z: 317,0 (M+); Tr: 2,37 min.

10

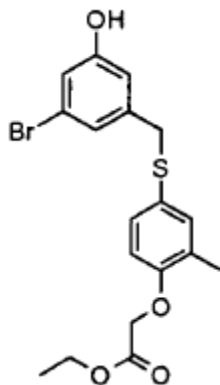
Paso D: Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Se disolvieron [3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol (6,4 g; 20,17 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)-acético (5,02 g; 22,19 mmol) en THF (200 ml). Se añadieron tributilfosfina (8,15 g; 40,34 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (10,17 g; 40,34 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Las fases fueron separadas. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano: diclorometano (1:1)). Rendimiento: 8 g; 80%. HPLC-EM: m/z: 527,0 (M+1); Tr: 3,10 min.

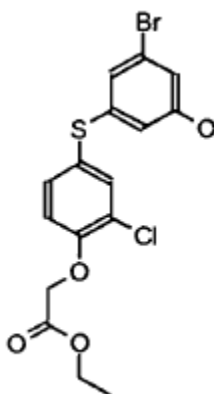
15

Paso E: Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



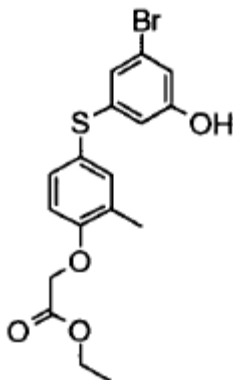
- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético 7 g, 13,3 mmol) en THF bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 hora s. Se añadieron carbonato de sodio saturado y agua junto con acetato de etilo, y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 3,2 g. HPLC-EM: m/z: 435,4 (M+Na); Tr: 2,22 min.

Acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenoxi]-acético



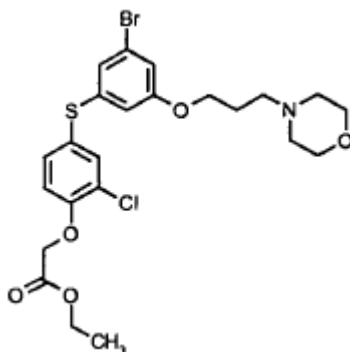
- 10 Se añadieron éster etílico del ácido (2-cloro-4-mercapto-fenoxi)-acético (3 g, 12,16 mmol), dibromofenol (3,67 g, 14,59 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,45 g, 0,49 mmol), y 1,1'-bis-(difenilfosfino) ferroceno (0,40 g, 0,73 mmol) a un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (6,74 ml, 48,64 mmol) y NMP (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un horno de microondas durante 1 hora a 100 °C.
- 15 La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase de acetato de etilo se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico 5%. La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío. El producto de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía flash (diclorometano → diclorometano: acetato de etilo (1:1)). Rendimiento 1,8 g. HPLC-EM: m/z: 441,2 (M+Na), Tr: 2,34 min.

Acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



- 5 Se añadieron éster etílico del ácido (2-metil-4-mercapto-fenoxi)-acético (6 g, 26,51 mmol), dibromofenol (8,68 g, 34,47 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,97 g, 1,06 mmol), y 1,1'-bis-(difenilfosfino) ferroceno (0,88 g, 1,59 mmol) a un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (10,73 ml, 106 mmol) y NMP (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un horno de microondas durante 1 hora a 105 °C. Se añadió solución acuosa de ácido cítrico 5% (150 ml) a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron dos veces con agua (30 ml), se secaron y evaporaron al vacío.
- 10 El producto de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano:acetato de etilo (10:1 → 7:3) Rendimiento 6,5 g. HPLC-EM: m/z: 397,3 (M+), Tr: 2,33 min.

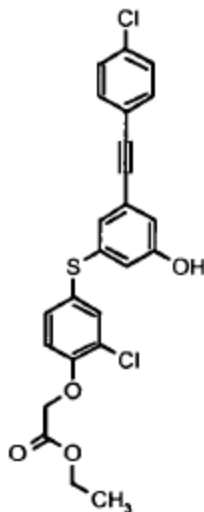
Éster etílico del ácido [4-[3-bromo-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-2-cloro-fenoxi]-acético



- 15 Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenoxi]-acético (1,7 g, 4,07 mmol), N-(3-hidroxipropil) morfolina (0,59 g; 4,07 mmol) y tributilfosfina (1,8 g, 7,33 mmol) en THF (100 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (1,85 g, 7,33 mmol) disuelta en THF (50 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano). Rendimiento: 1,1 g. HPLC-EM: m/z: 544,0 (M+), Tr: 1,78 min.

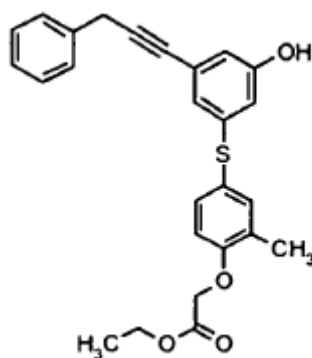
20

Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxi-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



5 Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenoxi]-acético (1,1 g, 2,63 mmol), 4-clorofenilacetileno (1,08 g, 7,9 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,15 g, 0,21 mmol) y yoduro de cobre (0,03 g, 0,16 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DMF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y repartió entre solución acuosa de ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano 1:3).
10 Rendimiento: 1,1 g. HPLC-EM: m/z: 473,3 (M+), Tr: 2,76 min.

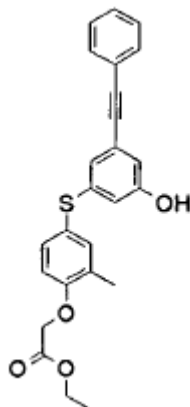
Éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



15 Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (3 g, 7,55 mmol), 3-fenil-1-propino (2,63 g, 22,65 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,42 g, 0,60 mmol) y yoduro de cobre (0,086 g, 0,45 mmol) en una mezcla de trietilamina (3 ml) y DMF (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y repartió entre ácido cítrico acuoso al 5% y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante el procedimiento A de HPLC preparativa. Rendimiento: 1,4 g. HPLC-EM: m/z: 433,3 (M+), Tr: min.

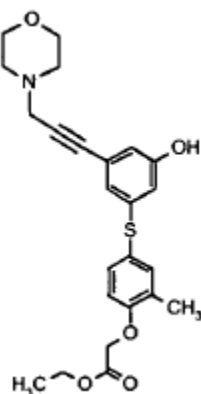
20

Éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



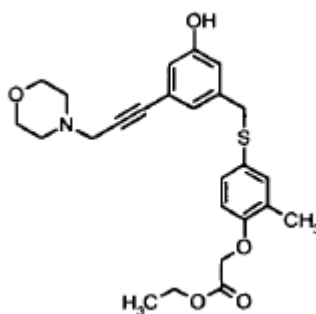
5 Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (2,3 g, 5,79 mmol), fenilacetileno (1,9 ml, 17,4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,33 g, 0,46 mmol) y yoduro de cobre (0,07 g, 0,35 mmol) en una mezcla de trietilamina (7 ml) y DMF (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y se añadieron ácido cítrico acuoso al 5% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano 01:10
10 → 01:03). Rendimiento: 1,2 g. HPLC-EM: m/z: 419 (M+), Tr: 2,52 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



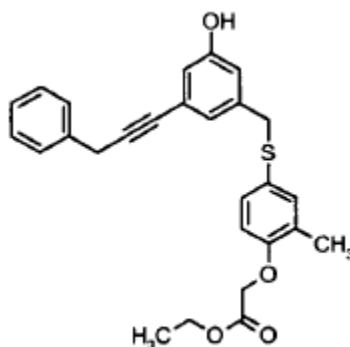
15 Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (3 g, 7,55 mmol), 4-prop-2-inil-morfolina (2,8 g, 22,65 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,42 g, 0,60 mmol) y yoduro de cobre (0,09 g, 0,45 mmol) en una mezcla de trietilamina (7 ml) y DMF (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 1,4 g. HPLC-EM: m/z: 442,4 (M+), Tr: 1,54 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



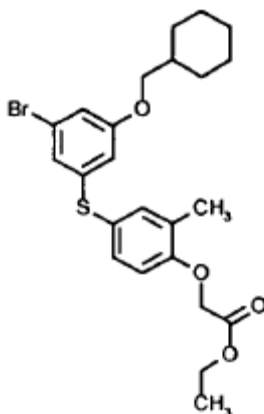
5 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (2,3 g, 5,6 mmol), 4-prop-2-inil-morfolina (2,1 g, 16,8 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,31 g, 0,45 mmol) y yoduro de cobre (0,06 g, 0,34 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 0,9 g. HPLC-EM: m/z: 456,1 (M+), Tr: 1,53 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



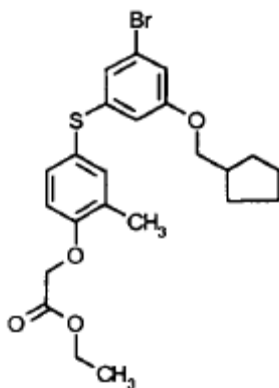
10 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (2 g, 4,9 mmol), 3-fenil-1-propino (1,7 g, 14,6 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,27 g, 0,39 mmol) y yoduro de cobre (0,056 g, 0,29 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadió más 3-fenil-1-propino (1,7 g, 14,6 mmol) y la mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 0,8 g. HPLC-EM: m/z: 434,6 (M +1); Tr: 2,43 min.

15 Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclohexilmetoxi-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



20 Se disolvieron éster acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (0,23 g, 0,58 mmol), ciclohexil-metanol (80 µl, 0,64 mmol) y tributilfosfina (0,21 ml, 0,87 mmol) en THF (10 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,22 g, 0,87 mmol) disuelta en THF (10 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano 1:1). Rendimiento: 100 mg. HPLC-EM: m/z: 493,4 (M)+; Tr: 3,17 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxi-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



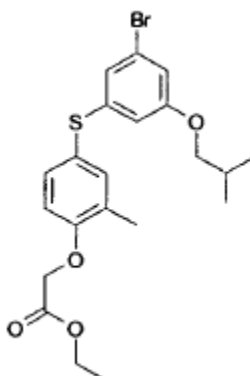
1,3-Dibromo-5-ciclopentilmetoxi-benceno.

- 5 Se disolvieron 3,5-dibromofenol (5,0 g, 19,8 mmol), ciclopentano-metanol (2,0 g, 19,9 mmol) y tributilfosfina (8,8 ml, 35,7 mmol) en THF seco (250 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (9,01 g, 35,7 mmol) disuelta en THF seco (150 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía flash (heptano → acetato de etilo:heptano 2:3). Rendimiento: 5,68 g, 86%.

- 10 Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentilmetoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético.

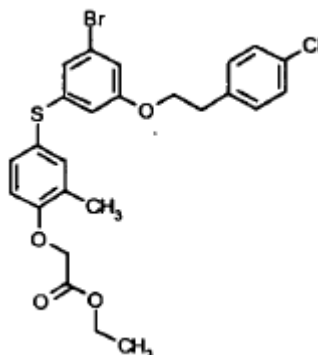
- Se añadieron 1,3-dibromo-5-ciclopentilmetoxi-benceno (2,9 g, 8,6 mmol), éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético (1,5 g, 6,6 mmol), tris (dibencilidenaetona)-dipaladio (0) (0,18 g, 0,20 mmol) y 1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno (0,22 g, 0,40 mmol) a un matraz de microondas seco bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción fue sellado y se añadieron NMP seco (10 ml) y TEA (3,7 ml, 26,5 mmol) a través del septo. El matraz de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 140 °C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y ácido cítrico acuoso al 5% (30 ml) a la mezcla de reacción y las fases fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y las fases orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄) y evaporaron a sequedad. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash (heptano → heptano: acetato de etilo (9:1) Rendimiento: 1,45 g (46%) HPLC-EM: m/z: 479,8 (M)+; Tr: 3,18 min.

- 20 Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-isobutoxi-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



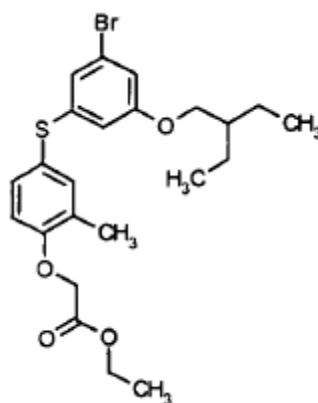
Se preparó éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-isobutoxi-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxi-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. Rendimiento: 45%. HPLC-EM: m/z: 454,8 (M+H)+; Tr: 3,07 min.

Éster etílico del ácido (4-{3-bromo-5-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético



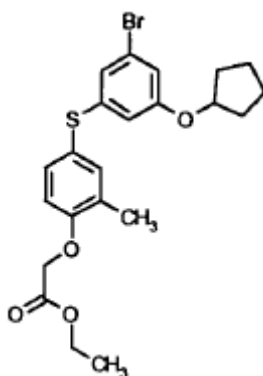
- 5 Se preparó éster etílico del ácido (4-{3-bromo-5-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. Rendimiento: 25%. HPLC-EM: m/z: 537,1 (M+2); Tr: 3,11 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-etil-butoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



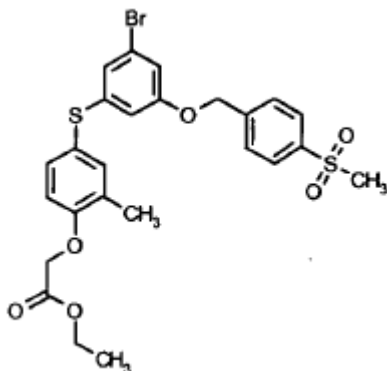
- 10 Se preparó éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-etil-butoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. Rendimiento: 63%. HPLC-EM: m/z: 481,0 (M)+; Tr: 3,20 min.

Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentiloxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



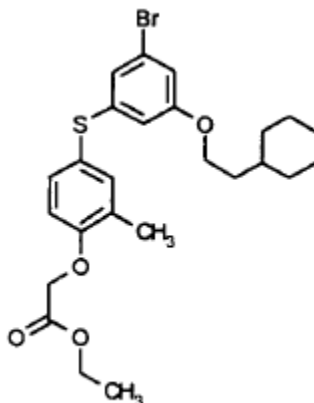
- 15 Se preparó éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentiloxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. Rendimiento: 51%. HPLC-EM: m/z: 565,0 (M)+; Tr: 3,04 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



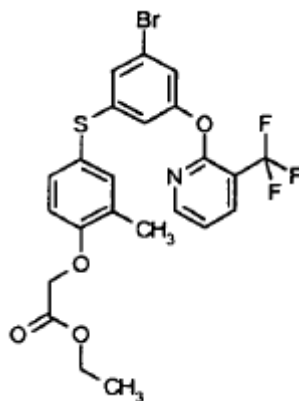
- 5 Se preparó éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. Rendimiento: 9%. HPLC-EM: m/z: 565,2 (M)+; Tr: 2,58 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-ciclohexil-etoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



- 10 Se preparó éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-ciclohexil-etoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. Rendimiento: 51%. HPLC-EM: m/z: 508,8 (M+H)+; Tr: 3,33 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



2-(3,5-Dibromo-fenoxi)-3-trifluorometil-piridina.

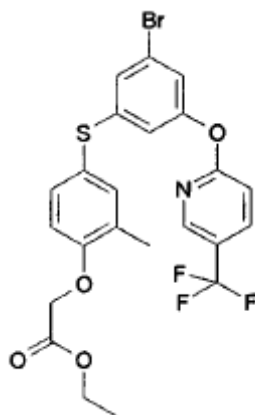
5 Se añadieron 3,5-dibromofenol (2,0 g, 7,9 mmol), 2-cloro-3-trifluoropiridina (1,4 g, 7,9 mmol), hidróxido de potasio (0,45 g, 7,9 mmol) y DMSO (40 ml) a un matraz de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 110 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (120 ml). La fase orgánica se separó de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron, evaporaron a sequedad y purificaron mediante cromatografía flash (heptano → acetato de etilo:heptano 1:8). Rendimiento: 2,23 g, 71%. HPLC-EM: m/z: 397,9 (M)+; Tr: 2,58 min.

10 Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se condensaron 2-(3,5-dibromo-fenoxi)-3-trifluorometil-piridina (2,05 g, 5,17 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético (0,9 g, 4,0 mmol) para dar el producto del título aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano → acetato de etilo:heptano 2:9). Rendimiento 1,26 g (58%).

15 HPLC-EM: m/z: 544,3 (M+2); Tr: 2,77 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



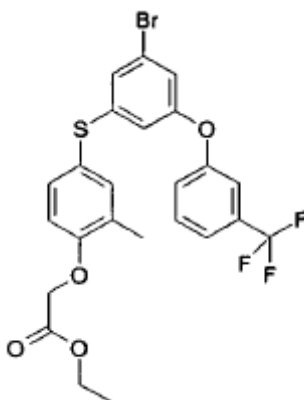
2-(3,5-Dibromo-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina.

20 El producto del título se preparó como se describe para 2-(3,5-dibromo-fenoxi)-3-trifluorometil-piridina. Rendimiento: 70%, HPLC-EM: m/z: 397,7 (M)+; Tr 2,60 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

25 Se condensaron 2-(3,5-dibromo-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (2,5 g, 6,3 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético (1,1 g, 4,9 mmol) para dar el producto del título aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano → acetato de etilo:heptano 2:9). Rendimiento 1,4 g (53%). HPLC-EM: m/z: 544,3 (M+2); Tr: 2,80 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



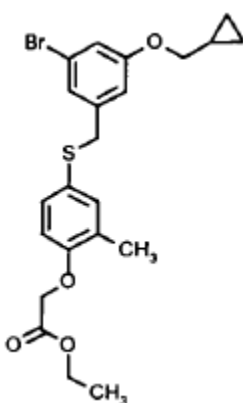
1,3-dibromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-benceno.

5 Se añadieron 3,5-dibromofenol (4,1 g, 16,2 mmol), ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (6,2 g, 32,4 mmol), acetato de Cu(II) (2,9 g, 16,2 mmol), TEA (5,6 ml; 40,5 mmol) y diclorometano (150 ml) y tamices moleculares (2 ml) a un matraz de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 7 días. Se añadió más ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (6,2 g, 32,4 mmol) y la mezcla de reacción agitó durante 1 día. Se añadió más ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (6,2 g, 32,4 mmol) y TEA (5,6 ml, 40,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día. Se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (150 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2) y las fases orgánicas se reunieron, secaron y evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por
10 cromatografía flash (heptano → acetato de etilo:heptano 1:9). Rendimiento: 1,86 g, HPLC-EM: m/z: 397. (M+H)⁺; Tr: 2,78 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

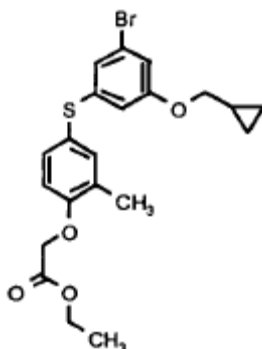
15 Se condensaron 1,3-dibromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-benceno (1,35 g, 3,4 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético (0,7 g, 3,1 mmol) para dar el producto del título aplicando el procedimiento descrito para éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxifenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento A) seguida por cromatografía flash (diclorometano: heptano 3:7). Rendimiento 0,5 g. HPLC-EM: m/z: 541,3 (M)⁺; Tr: 3,03 min.

Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



20 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (1,0 g, 2,43 mmol), ciclopropilcarbinol (175 mg, 2,43 mmol) y tributilfosfina (1,07 ml, 4,38 mmol) en THF (100 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (1,1 g, 4,38 mmol) disuelto en THF (20 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción
25 se filtró, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano 01:09 → 02:03). Rendimiento: 980 mg; 86%, HPLC-EM: m/z: 465,0 (M)⁺; Tr: 2,74 min.

Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



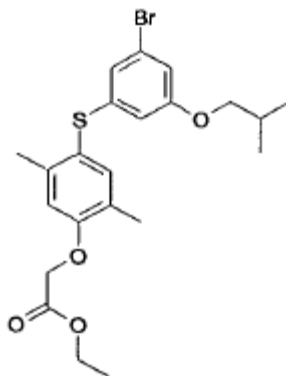
Paso A: 1,3-dibromo-5-ciclopropilmetoxi-benceno

5 Se disolvieron 3,5-dibromo-fenol (5 g, 19,9 mmol), ciclopropilcarbinol (1,4 g, 19,9 mmol) y tributilfosfina (8,8 ml, 35,7 mmol) en THF (500 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (9,0 g, 35,7 mmol) disuelto en THF (100 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente, se filtró, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano 0:1 → 1:10). Rendimiento: 5,45 g, 90%.

Paso B: Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

10 Se añadieron 1,3-dibromo-5-ciclopropilmetoxi-benceno (5,27 g, 17,23 mmol), éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético (3 g; 13,26 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,36 g, 0,40 mmol), y 1,1'-bis-(difenilfosfino) ferroceno (0,44 g, 0,80 mmol) a un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (7,45 ml) y NMP (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un horno de microondas durante 1 hora a 140 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico 5% (150 ml) a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron y evaporaron al vacío. El producto de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano: acetato de etilo (20:1 → 7:3) Rendimiento 2,8 g; 47%). HPLC-EM: m/z: 451,0 (M+), Tr: 2,85 min

Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-fenilsulfanil)-2,5-dimetil-fenoxi]-acético



Paso A1: 1,3-dibromo-5-isobutoxi-benceno

20 Se disolvió hidróxido potasio (15,9g, 284 mmol) en agua (300 ml) y se añadió 3,5-dibromo-fenol (47g; 188,5 mmol). Se añadieron cloruro de bencil tributilamonio (17,7g; 56,8 mmol) y tolueno (200 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C. Se añadió bromoetilpropano (32,3 g, 325,7 mmol) durante 5 horas y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y las fases fueron separadas. Se añadió tolueno (100 ml) a la fase orgánica que se lavó con HCl 0,2 N acuoso (200 ml x 2) y agua (200 ml x 2). La fase orgánica se evaporó dando el producto en bruto que se purificó mediante destilación (0,7 mm Hg; Pf: 98 °C); Rendimiento: 43 g (aceite incoloro).

Paso A2: Éster etílico del ácido (4-mercapto-2,5-dimetil-fenoxi)-acético

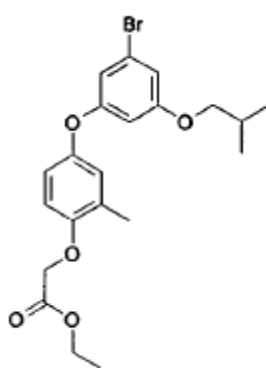
Se preparó éster etílico del ácido (4-mercapto-2,5-dimetil-fenoxi)-acético como se describe para el éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-mercapto-fenoxiacético (compuesto 21) en J. Med. Chem., 1995, 30, 403 (Kawashima, M.S.),

salvo que el éster etílico del ácido (4-clorosulfonyl-2,5-dimetilfenoxi)-acético se redujo con 4 eq. de Zn (polvo) en una mezcla de ácido sulfúrico conc. y etanol a 80 °C.

Paso B: Éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-fenilsulfanil)-2,5-dimetil-fenoxi]-acético

- 5 Se añadieron 1,3-dibromo-5-isobutoxi-benceno (1,66 g, 5,4 mmol), éster etílico del ácido (4-mercapto-2,5-dimetilfenoxi)-acético (1,0 g, 4,1 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,11 g, 0,12 mmol), y 1,1'-bis-(difenilfosfina) ferroceno (0,14 g, 0,25 mmol) a un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (2,3 ml) y NMP (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un horno de microondas durante 1 hora a 140 °C. Se añadió un solución acuosa de ácido cítrico 5% (150 ml) a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron y evaporaron al vacío. El producto de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía flash (heptano: acetato de etilo (10:1 → 1:1) Rendimiento: 1,3 g; 67% HPLC-EM: m/z: 467,0 (M+), Tr: 3,10 min

Éster metílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-fenoxi)-2-metil-fenoxi]-acético



Paso A: Ácido 3-bromo-5-isobutoxi-fenilborónico

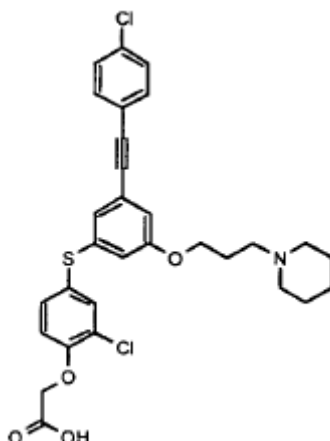
- 15 Se disolvió 1,3-dibromo-5-isobutoxi-benceno (1 g; 3,3 mmol) en THF seco (30 ml) en una reacción en seco con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y se añadió n-BuLi (2M; 2,44 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. y se añadió triisobutilborato (1,50 ml, 6,5 mmol) a -70 °C. Se elevó la temperatura a -30 °C y se agitó durante 1½ hora seguido por un aumento de temperatura a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (aproximadamente 3 ml) y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 430 mg, 49%. HPLC-EM: m/z: 272,9 (M+), Tr: 2,08 min

Paso B: Éster metílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-fenoxi)-2-metil-fenoxi]-acético

- 25 Se disolvieron éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético (215 mg, 1,1 mmol), ácido 3-bromo-5-isobutoxi-fenilborónico (523,4, 1,9 mmol), acetato de cobre(II) (199 mg, 1,1 mmol), tamices moleculares triturados (aproximadamente 1 g) y trietilamina (0,46 ml, 3,3 mmol) en diclorometano (40 ml) y se agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 300 mg, 65%. HPLC-EM: m/z: 423,5 (M+), Tr: 2,71 min

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

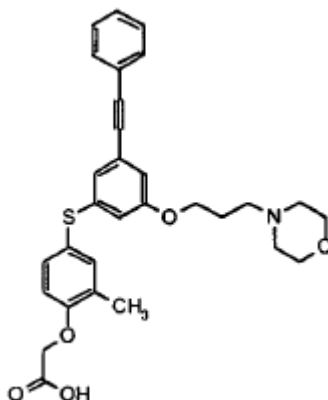
5 Se disolvieron éster etílico del ácido [(2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxi-fenilsulfanil]-fenoxi)-acético (0,4 g, 0,85 mmol), 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (0,12 g, 0,85 mmol) y tributilfosfina (0,37 ml, 1,5 mmol) en THF (50 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,38 g, 1,5 mmol) disuelta en THF (25 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadieron ácido cítrico acuoso al 5% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, secó, evaporó a sequedad, y purificó por HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 275 mg. HPLC-EM: m/z: 598,0 (M+), Tr: 2,3 min.

10 Paso B: {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético ácido

Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (275 mg; 0,46 mmol) en etanol (15 ml) y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5%, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 570,0 (M+), Tr: 2,07 min.

15 Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

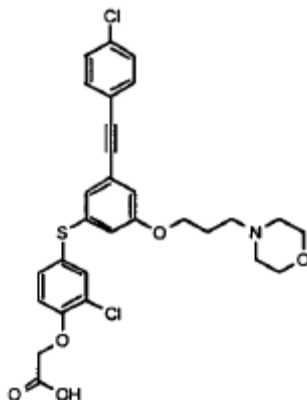
20 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (0,25 g, 0,60 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (0,12 g, 0,84 mmol) y tributilfosfina (0,27 ml, 1,08 mmol) en THF (20 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,27 g, 1,08 mmol) disuelta en THF (10 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se añadió acetonitrilo, y la mezcla se filtró. La solución se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 150 mg. HPLC-EM: m/z: 546,6 (M+H); Tr: 2,08 min.

25 Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,28 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 110 mg. HPLC-EM: m/z: 518,1 (M+H); Tr: 1,86 min.

5 Ejemplo 3 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

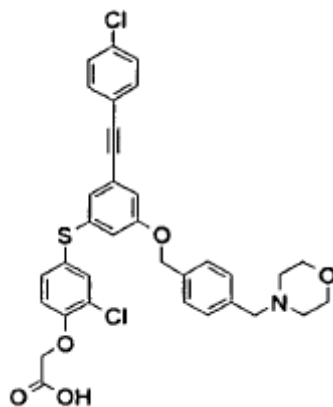
10 Se disolvió éster etílico del ácido [(2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxi-fenilsulfanil]-fenoxi)-acético (293 mg, 0,62 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 3-morfolin-4-ilpropan-1-ol (75 mg, 0,52 mmol) y tributilfosfina (0,23 ml, 0,93 mmol) seguidos por 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,38 g, 1,5 mmol) disuelto en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró y evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 600,4 (M+), Tr: 2,2 min.

15 Paso B: Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

20 Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (200 mg; 0,33 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad, y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 46 mg. HPLC-EM: m/z: 572,3 (M+), Tr: 2,03 min.

Ejemplo 4 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(4-morfolin-4-ilmetilbenciloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



25 Paso A: Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(4-morfolin-4-ilmetilbenciloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxi-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (274 mg, 0,58 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (4-morfolin-4-

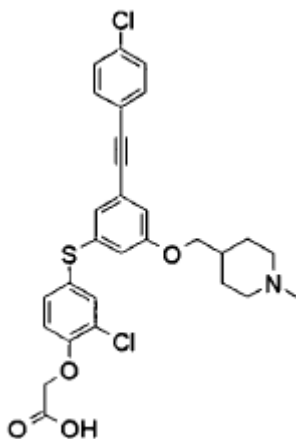
ilmetil-fenil)-metanol (100 mg, 0,48 mmol) y tributilfosfina (0,21 ml, 0,87 mmol) seguidos por 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,22 g, 0,87 mmol) disuelta en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 250 mg. HPLC-EM: m/z: 663,0 (M+H); Tr: 2,47 min.

5 Paso B: Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(4-morfolin-4-ilmetilbenciloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(4-morfolin-4-ilmetilbenciloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (250 mg, 0,38 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 32 mg. HPLC-EM: m/z: 634,5 (M+), Tr: 2,21 min.

Ejemplo 5 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(1-metil-piperidina-4-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



15 Paso A: Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(1-metil-piperidina-4-il-metoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

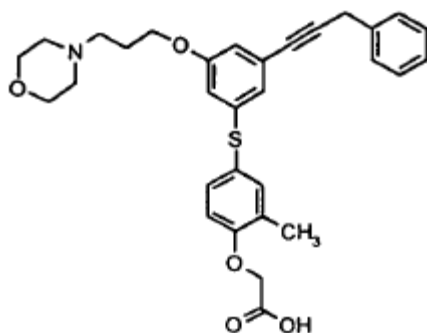
Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (274 mg, 0,58 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1-(metil-piperidin-4-il)-metanol (100 mg, 0,48 mmol) y tributilfosfina (0,21 ml, 0,87 mmol) seguidos por 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,22 g, 0,87 mmol) disuelto en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se filtró y evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 250 mg. HPLC-EM: m/z: 663,0 (M+H); Tr: 2,47 min.

Paso B: Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(1-metil-piperidina-4-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-(1-metil-piperidina-4-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (60 mg, 0,10 mmol) en etanol (7 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 20 mg. HPLC-EM: m/z: 556,5 (M+), Tr: 2,10 min.

Ejemplo 6 (ejemplo comparativo)

30 Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

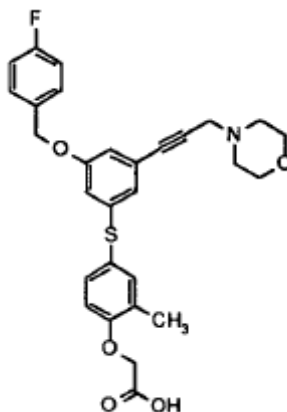
5 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,46 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (101 mg, 0,69 mmol), tributilfosfina (0,28 ml, 1,39 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,35 g, 1,39 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 560,5 (M+H); Tr: 2,07 min.

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

10 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (200 mg, 0,36 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 150 mg. HPLC-EM: m/z: 532,1 (M+), Tr: 1,87 min.

Ejemplo 7 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



15 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

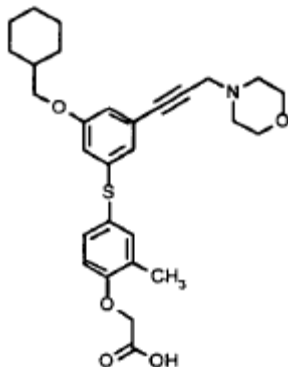
20 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,45 mmol), alcohol 4-fluorobencilico (85,7 mg, 0,68 mmol), tributilfosfina (0,27 ml, 1,36 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,34 g, 1,36 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 550,3 (M+H); Tr: 2,00 min.

Paso B: Ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

25 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,36 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 170 mg. HPLC-EM: m/z: 522,1 (M+), Tr: 1,77 min.

Ejemplo 8

Ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

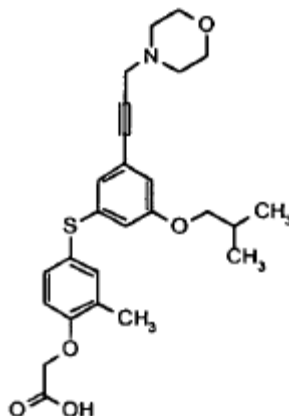
- 5 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,45 mmol), ciclohexilmetanol (77,6 mg, 0,68 mmol), tributilfosfina (0,27 ml, 1,36 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,34 g, 1,36 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 538,1 (M+H); Tr: 2,24 min.

Paso B: Ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 10 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,37 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 180 mg. HPLC-EM: m/z: 510,1 (M+), Tr: 1,98 min.

Ejemplo 9

- 15 Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-Isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 20 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,57 mmol), 2-metil-propano-1-ol (0,078 ml, 0,85 mmol) y tributilfosfina (0,31 ml, 1,25 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,31 g, 1,25 mmol) en THF (10 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 498,1 (M+), Tr: 2,03 min

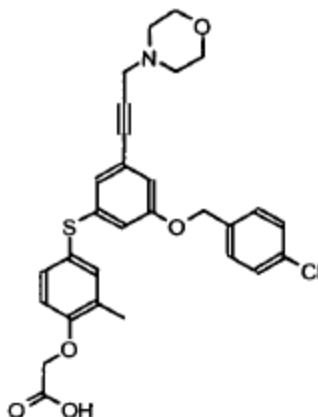
Paso B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 25 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (140 mg, 0,28 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y

evaporó a sequedad. Rendimiento: 130 mg. HPLC-EM: m/z: 470,0 (M+), Tr: 1,76 min. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,00 (d, 6H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,92-4,09 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,30 (m, 1H).

Ejemplo 10 (ejemplo comparativo)

5 Ácido {4-[3-(4-cloro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-cloro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

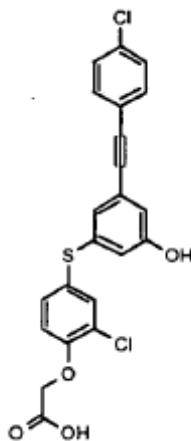
10 Se disolvieron éster etílico del ácido 4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,57 mmol), 4-(cloro-fenil)-metanol (0,12 mg, 0,85 mmol) y tributilfosfina (0,31 ml, 1,25 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,31 g, 1,25 mmol) en THF (10 ml) y añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 566,1 (M+), Tr: 2,13 min.

15 Paso B: Ácido {4-[3-(4-cloro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-cloro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (140 mg, 0,28 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 180 mg. HPLC-EM: m/z: 538,0 (M+), Tr: 1,84 min. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,27 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 4,13-4,22 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,32 a 7,36 (m, 2H).

Ejemplo 11 (ejemplo comparativo)

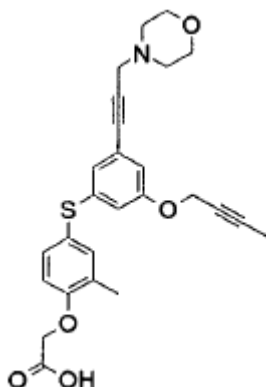
Ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxi-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



5 Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(4-cloro-feniletinil)-5-hidroxi-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (50 mg, 0,11 mmol) en etanol (6 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 36 mg. HPLC-EM: m/z: 445,1 (M+), Tr: 2,44 min.

Ejemplo 12 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-but-2-iniloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-but-2-iniloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

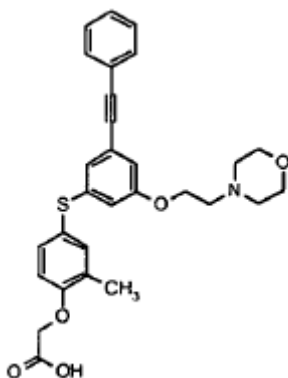
10 Se disolvieron éster etílico del ácido 4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,57 mmol), 2-butin-1-ol (0,064 ml, 0,85 mmol) y tributilfosfina (0,31 ml, 1,25 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,31 g, 1,25 mmol) en THF (10 ml) y añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 150 mg. HPLC-EM: m/z: 494,0 (M+), Tr: 1,87 min.

Paso B: Ácido {4-[3-but-2-iniloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-but-2-iniloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 140 mg. HPLC-EM: m/z: 466,0 (M+), Tr: 1,60 min.

Ejemplo 13 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

25 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (200 mg, 0,48 mmol), 2-morfolin-4-il-etanol (0,22 g, 0,67 mmol) y tributilfosfina (0,24 ml, 0,96 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,24 g, 0,96 mmol) en THF (10 ml) y añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se evaporó a

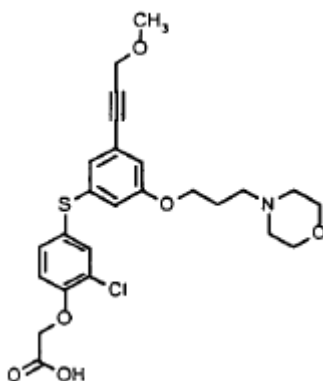
sequedad y se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:heptano (1:3 → 1:9) Rendimiento: 150 mg. HPLC-EM: m/z: 532,6 (M+H); Tr: 2,07 min.

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 140 mg. HPLC-EM: m/z: 504,1 (M+), Tr: 1,80 min.

Ejemplo 14 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-cloro-4-[3-(3-metoxi-prop-1-inil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



- 10 Paso A: Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(3-metoxi-prop-1-inil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

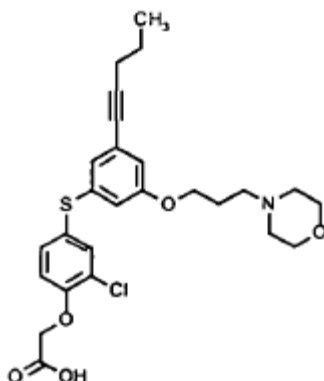
- 15 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-2-cloro-fenoxi}-acético (0,2 g, 0,37 mmol), 3-metoxi-propino (0,10 g, 1,47 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (21 mg, 0,029 mmol) y yoduro de cobre (4,2 mg, 0,022 mmol) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y DMF (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y extrajo con acetato de etilo de una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. El producto en bruto se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 160 mg. HPLC-EM: m/z: 534,1 (M+), Tr: 1,79 min.

- 20 Paso B: Ácido {2-cloro-4-[3-(3-metoxi-prop-1-inil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

- 25 Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(3-metoxi-prop-1-inil)-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 50 mg. HPLC-EM: m/z: 506,0 (M+), Tr: 1,56 min. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 02,06-02,15 (m, 2H), desde 2,82 hasta 2,92 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,56 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,95-4,03 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,91-5,94 (m, 1H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), desde 7,01 hasta 7,03 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo 15 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-cloro-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-pent-1-inil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-pent-1-inil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

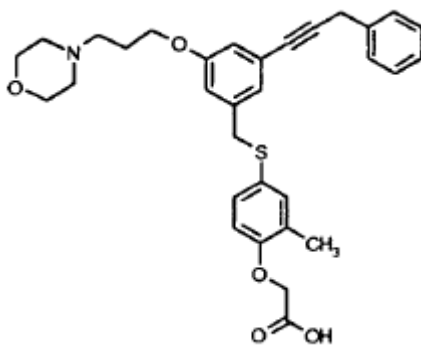
5 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilsulfanil]-2-cloro-fenoxi}-acético (0,2 g, 0,37 mmol), 1-pentino (0,10 g, 1,47 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (21 mg, 0,029 mmol) y yoduro de cobre (4,2 mg, 0,022 mmol) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y DMF (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y extrajo con acetato de etilo de una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. El producto en bruto se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 120 mg. HPLC-EM: m/z: 532,0 (M+), Tr: 2,02 min.

10 Paso B: Ácido {2-cloro-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-pent-1-inil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

15 Se disolvió éster etílico del ácido {2-cloro-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-pent-1-inil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 70 mg. HPLC-EM: m/z: 504,1 (M+), Tr: 1,81 min.

Ejemplo 16 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético



20 Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

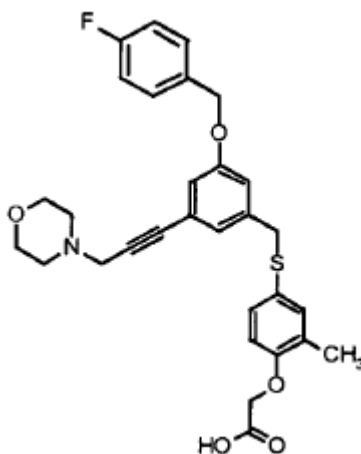
25 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,45 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (97,6 mg, 0,67 mmol), tributilfosfina (0,27 mg, 1,34 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,34 g, 1,34 mmol) disolvieron en THF (20 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 574,3 (M+H); Tr: 2,07 min.

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

30 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 190 mg. HPLC-EM: m/z: 546,1 (M+), Tr: 1,85 min.

Ejemplo 17 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1 inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



- 5 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

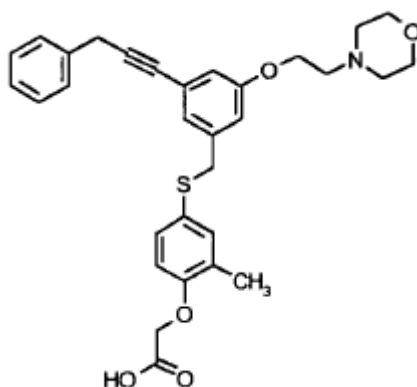
Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,55 mmol), 1-fluoro-4-metoximetil-benceno (103,8 mg, 0,82 mmol), tributilfosfina (0,33 mg, 1,65 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,414 g, 1,65 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 160 mg. HPLC-EM: m/z: 564,1 (M+H); Tr: 1,99 min.

Paso B: Ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 190 mg. HPLC-EM: m/z: 536,1 (M+), Tr: 1,76 min.

Ejemplo 18 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético



- 20 Paso A: Éster etílico del ácido {2-Metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

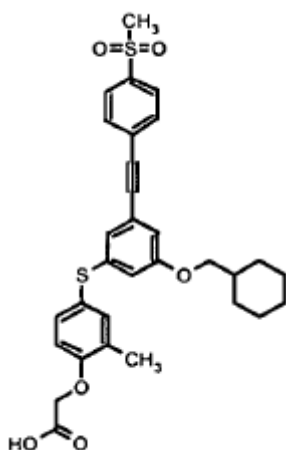
Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,56 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (110,1 mg, 0,84 mmol), tributilfosfina (0,34 ml, 1,68 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,42 g, 1,68 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 h la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 50 mg. HPLC-EM: m/z: 560,2 (M+H); Tr: 2,03 min.

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético (50 mg, 0,09 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N y extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 45 mg. HPLC-EM: m/z: 532,1 (M+), Tr: 1,79 min.

Ejemplo 19 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



- 10 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

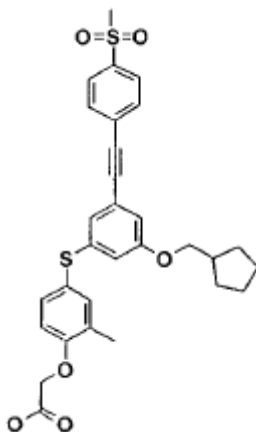
- 15 Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-ciclohexilmetoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (0,1 g, 0,203 mmol), 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (0,109 g, 0,61 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (11,4 mg, 0,016 mmol) y yoduro de cobre (2,3 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y DMF (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 120 °C durante 1 h. Se añadió agua y diclorometano a la mezcla de reacción y las fases fueron separadas y lavadas con agua. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento A). Rendimiento: 90 mg. HPLC-EM: m/z: 593,5 (M+H)+; Tr: 3,04 min.

Paso B: Ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (120 mg, 0,202 mmol) en etanol (50 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 90 mg. HPLC-EM: m/z: 565,3 (M+H)+; Tr: 2,81 min.

Ejemplo 20 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



- 5 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se disolvieron acetato de etilo del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentilmetoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (0,24 g, 0,50 mmol), 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (0,271 g, 1,5 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (28,11 mg, 0,04 mmol) y yoduro de cobre (5,7 mg, 0,03 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DMF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 120 °C durante 1 h. Se añadió agua y diclorometano a la mezcla de reacción y las fases fueron separadas y lavadas con agua. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento A). Rendimiento: 180 mg. HPLC-EM: m/z: 579,4 (M+H)⁺; Tr: 3,00 min.

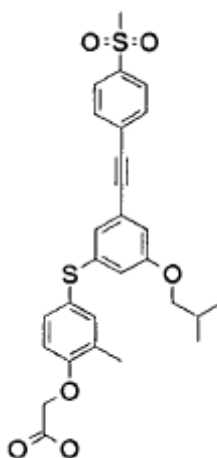
- 10 Paso B: Ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (120 mg, 0,202 mmol) en etanol (50 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 100 mg. HPLC-EM: m/z: 551,5 (M+H)⁺; Tr: 2,69 min.

- 15 Ejemplo 21

Ejemplo 21

- 20 Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

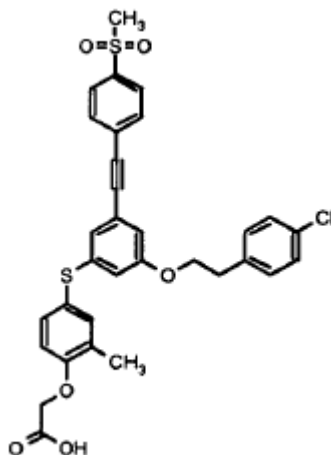
El producto del título se preparó como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 52%. HPLC-EM: m/z: 552,7 (M)+; Tr: 2,88 min.

Paso B: Ácido {4-[3-Isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (190 mg, 0,34 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 110 mg (61%). HPLC-EM: m/z: 525,1 (M+H)+; Tr: 2,55 min.

- 10 Ejemplo 22 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético

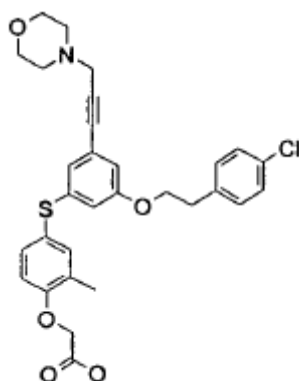
- 15 El producto del título se preparó como se describe para el éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 64%. HPLC-EM: m/z: 635,4 (M+H)+; Tr: 2,92 min.

Paso B: Ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético

- 20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (190 mg, 0,30 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 160 mg (89%). HPLC-EM: m/z: 607,1 (M+H)+; Tr: 2,82 min.

Ejemplo 23 (ejemplo comparativo)

- 25 Ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

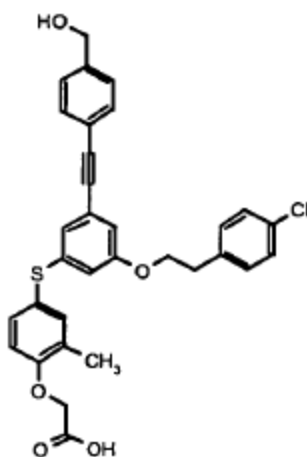
5 Se disolvieron éster etílico del ácido (4-{3-bromo-5-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (300 mg, 0,56 mmol), 4-prop-2-inil-morfolina (280,4 mg, 2,2 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (31,4 mg, 0,045 mmol) y yoduro de cobre (6,4 mg, 0,034 mmol) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y DMF (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fase orgánicas combinadas se secaron y evaporaron a sequedad y se purificaron por HPLC (procedimiento B). Rendimiento: 300 mg, el 92%. HPLC-EM: m/z: 580,7 (M+H)⁺; Tr: 2,16 min.

Paso B: Ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15 Se disolvió éster etílico del ácido{4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (190 mg, 0,30 mmol) en etanol (25 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 250 mg (87%). HPLC-EM: m/z: 552,8 (M+H)⁺; Tr: 1,90 min.

Ejemplo 24 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



20 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

25 Se disolvieron éster etílico del ácido (4-{3-bromo-5-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil}-2-metil-fenoxi)-acético (270 mg, 0,46 mmol), (4-etinil-fenil)-metanol (296 mg, 2,2 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (31,4 mg, 0,045 mmol) y yoduro de cobre (6,4 mg, 0,034 mmol) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y DMF (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánicas combinados se

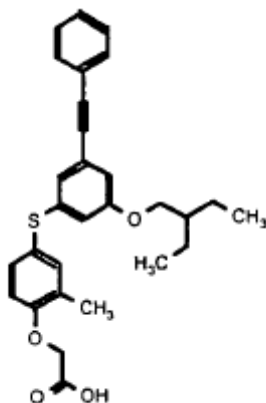
secaron y evaporaron a sequedad y purificaron por HPLC (procedimiento B). Rendimiento: 270 mg (83%). HPLC-EM: m/z: 587,1 (M+H)+; Tr: 2,96 min.

Paso B: Ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (270 mg, 0,46 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 218 mg (85%). HPLC-EM: m/z: 559,1 (M+H)+; Tr: 2,61 min.

Ejemplo 25

- 10 Ácido {4-[3-(2-Etil-butoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

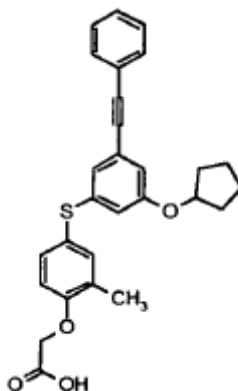
- 15 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-etil-butoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,42 mmol), (fenil acetileno (170 mg, 1,66 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B) Rendimiento: 170 mg (82%) HPLC-EM: m/z: 502,9 (M)+; Tr: 3,32 min.

Paso B: Ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (270 mg, 0,46 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 128 mg (80%). HPLC-EM: m/z: 475,1 (M+H)+; Tr: 3,06 min.

Ejemplo 26 (ejemplo comparativo)

- 25 Ácido [4-(3-ciclopentiloxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



Paso A: Éster etílico del ácido [4-(3-ciclopentiloxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

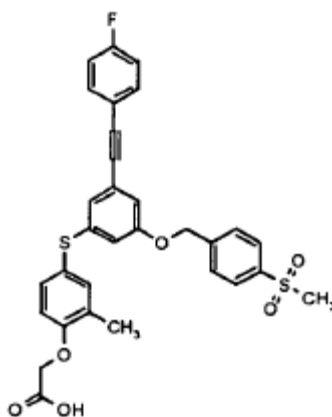
5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentiloxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (250 mg, 0,54 mmol), (fenil acetileno (110 mg, 1,07 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroxiyometil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B) Rendimiento: 186 mg (70%) HPLC-EM: m/z: 487,1 (M+H)+; Tr: 3,17 min.

Paso B: Ácido [4-(3-ciclopentiloxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

10 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(3-ciclopentiloxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (270 mg, 0,46 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 120 mg (69%). HPLC-EM: m/z: 459,1 (M+H)+; Tr: 2,86 min.

Ejemplo 27 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(4-fluoro-feniletinil)-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



15 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-feniletinil)-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

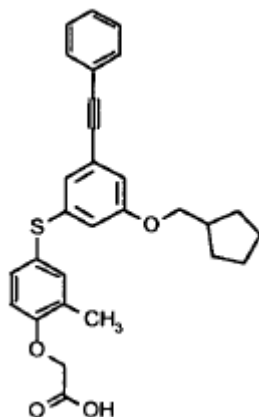
20 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético (335 mg, 0,59 mmol), 1-etinil-4-fluorobenceno (142,3 mg, 1,19 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 140 mg (39%). HPLC-EM: m/z: 605,5 (M+H)+; Tr: 2,80 min.

Paso B: Ácido {4-[3-(4-fluoro-feniletinil)-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

25 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-feniletinil)-5-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (270 mg, 0,46 mmol) en etanol (15 5 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, evaporó a sequedad y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 113 mg (85%). HPLC-EM: m/z: 599,4 (M+Na), Tr: 2,50 min.

Ejemplo 28 (ejemplo comparativo)

30 Ácido [4-(3-ciclopentilmetoxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



Paso A: Éster etílico del ácido [4-(3-ciclopentilmetoxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

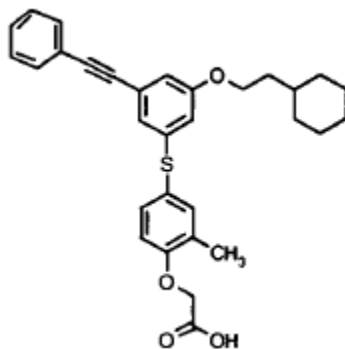
5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentiloxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,63 mmol), fenilacetileno (191,7 mg, 1,88 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 200 mg (64%). HPLC-EM: m/z: 500,8 (M)+; Tr: 3,30 min.

Paso B: Ácido [4-(3-ciclopentilmetoxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

10 Se disolvió éster etílico del ácido {[4-(3-ciclopentilmetoxi-5-feniletinil-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (200 mg, 0,40 mmol) en THF (2 ml), se añadió etanol (4 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 146 mg (78%). HPLC-EM: m/z: 472,9 (M)+; Tr: 3,03 min.

Ejemplo 29 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



15

Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

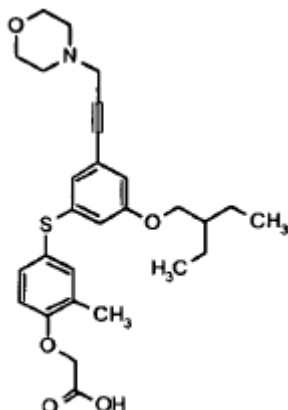
20 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-ciclohexil-etoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (300 mg, 0,58 mmol), fenilacetileno (181,1 mg, 1,8 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 110 mg (33%). HPLC-EM: m/z: 529,6 (M+H)+; Tr: 3,38 min.

Paso B: Ácido {4-[3-(2-Ciclohexil-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

25 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (110 mg, 0,208 mmol) en THF (2 ml), se añadió etanol (4 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 105 mg. HPLC-EM: m/z: 500,1 (M)+; Tr: 3,20 min.

Ejemplo 30

Ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



5 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

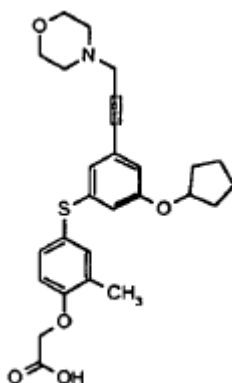
El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-(3-bromo-5-ciclopentiloxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi-acético (200 mg, 0,42 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (156,0 mg, 1,26 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 210 mg
10 (95%). HPLC-EM: m/z: 526,2 (M+H)⁺; Tr: 2,23 min

Paso B: Ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (210 mg, 0,40 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica
15 se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 144 mg (73%). HPLC-EM: m/z: 498,2 (M+H)⁺; Tr: 1,97 min.

Ejemplo 31 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclopentiloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



20 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentiloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

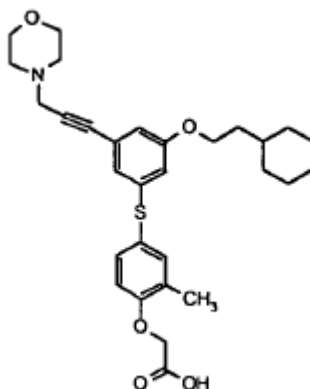
El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopentiloxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (250 mg, 0,54 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (134,48 mg, 1,07 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-clorofenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 210 mg
25 (95%). HPLC-EM: m/z: 510,2 (M+H)⁺; Tr: 2,03 min

Paso B: Ácido {4-[3-ciclopentiloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

5 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentiloxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (160 mg, 0,31 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 105 mg (70%). HPLC-EM: m/z: 482,2 (M+H)⁺; Tr: 1,77 min.

Ejemplo 32 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



10

Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

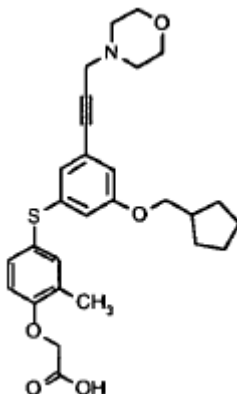
15 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(2-ciclohexil-etoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (300 mg, 0,59 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (222,0 mg, 1,77 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-clorofenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanilo]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 200 mg (30%). HPLC-EM: m/z: 551,8 (M)⁺; Tr: 2,35 min

Paso B: Ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (200 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml) y se añadió etanol (4 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 107 mg (57%). HPLC-EM: m/z: 523,9 (M)⁺; Tr: 2,06 min.

Ejemplo 33 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



5 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(2-ciclohexil-etoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

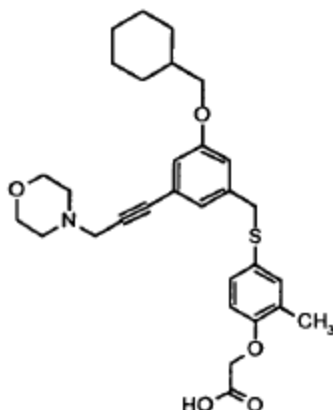
10 El producto del título fue preparado a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclopentilmetoxi-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (260 mg, 0,54 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (203,6 mg, 1,63 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-clorofenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 80 mg (28%). HPLC-EM: m/z: 523,9 (M)+; Tr: 2,19 min

Paso B: Ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

15 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (80 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) y se añadió etanol (4 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 43 mg (57%). HPLC-EM: m/z: 495,8 (M)+; Tr: 1,92 min.

Ejemplo 34 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



20 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

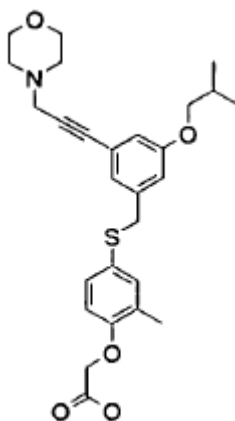
25 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético (350 mg, 0,77 mmol), se disolvieron ciclohexilmetanol (131,6 mg, 1,15 mmol), tributilfosfina (0,465 mg, 2,31 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,581 g, 2,31 mmol) en THF (50 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se purificó por cromatografía en columna, acetato de etilo:heptano (5:1). Rendimiento: 120 mg. HPLC-EM: m/z: 552,1 (M+H)+; Tr: 2,19 min.

Paso B: Ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

5 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopentilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (120 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) y se añadió etanol (8 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 110 mg (90%). HPLC-EM: m/z: 524,2 (M+H)+; Tr: 1,97 min.

Ejemplo 35 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



10

Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

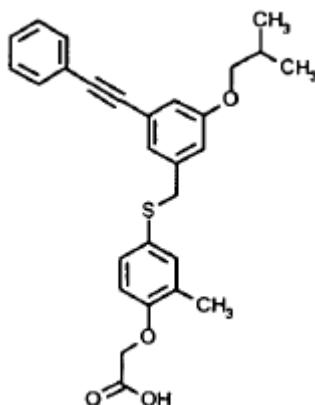
15 El producto del título fue preparado a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,64 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (221 mg, 2,6 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 140 mg (44%). HPLC-EM: m/z: 511,9 (M)+; Tr: 2,00 min.

Paso B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

20 Se disolvió éster etílico del ácido {{4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (140 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 113 mg (86%). HPLC-EM: m/z: 484,9 (M+H)+; Tr: 1,70 min. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,03 (d, 6H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,90-3,30 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,14 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,23 (d, 1H).

25 Ejemplo 36 (ejemplo comparativo)

Ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

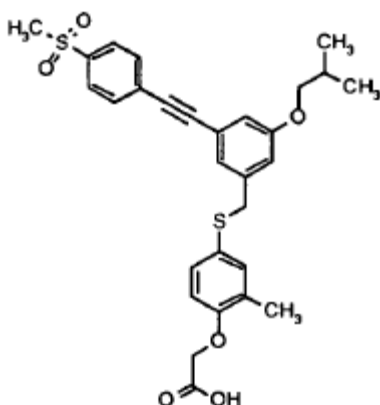
5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,64 mmol) y fenilacetileno (262 mg, 2,6 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 130 mg (45%). HPLC-EM: m/z: 489,1 (M+H)⁺; Tr: 3,01 min

Paso B: Ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

10 Se disolvió éster etílico del ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (130 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 120 mg (97%). HPLC-EM: m/z: 461,7 (M+H)⁺; Tr: 2,82 min.

Ejemplo 37 (ejemplo comparativo)

15 Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido [(4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético

20 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,64 mmol) y 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (347,0 mg, 1,93 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 260 mg (72%). HPLC-EM: m/z: 567,6 (M+H)⁺; Tr: 2,77 min

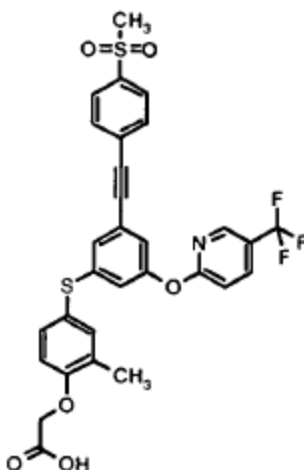
Paso B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

25 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (130 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

se secó y evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 230 mg (%). HPLC-EM: m/z: 539,5 (M+H)⁺; Tr: 2,49 min.

Ejemplo 38 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



5

Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético (250 mg, 0,46 mmol) y 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (249,2 mg, 1,38 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 168 mg (57%). HPLC-EM: m/z: 642,1 (M+H)⁺; Tr: 2,75 min

10

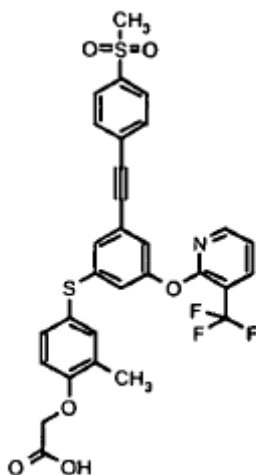
Paso B: Ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (168 mg, 0,26 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 120 mg (75%). HPLC-EM: m/z: 614,1 (M+H)⁺; Tr: 2,45 min.

15

Ejemplo 39 (ejemplo comparativo)

20 Ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

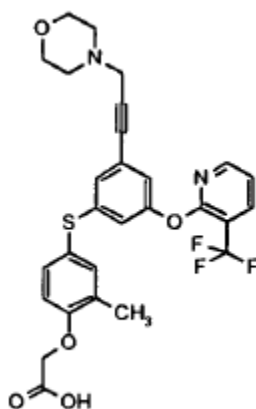
5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético (250 mg, 0,46 mmol) y 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (249,2 mg, 1,38 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 197 mg (67%). HPLC-EM: m/z: 642,4 (M+H)+; Tr: 2,73 min

Paso B: Ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

10 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (197 mg, 0,31 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 150 mg (80%). HPLC-EM: m/z: 614,4 (M+H)+; Tr: 2,42 min.

Ejemplo 40 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



15 Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

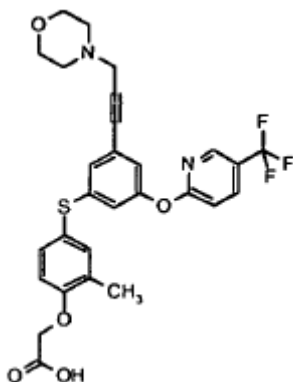
20 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético (250 mg, 0,46 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (173,09 mg, 1,38 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 262 mg (97%). HPLC-EM: m/z: 587,5 (M+H)+; Tr: 2,03 min

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético.

25 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (262 mg, 0,45 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 178 mg (72%). HPLC-EM: m/z: 559,5 (M+H)+; Tr: 1,78 min.

Ejemplo 41 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

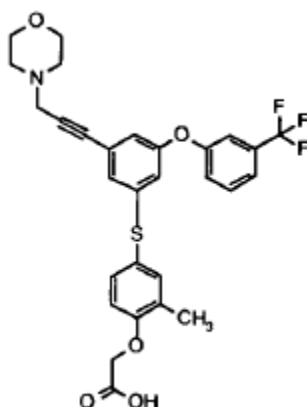
- 5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético (250 mg, 0,46 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (173,09 mg, 1,38 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 270 mg (100%). HPLC-EM: m/z: 587,5 (M+H)⁺; Tr: 2,03 min

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético.

- 10 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (262 mg, 0,45 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 174 mg (68%). HPLC-EM: m/z: 559,5 (M+H)⁺; Tr: 1,81 min.

- 15 Ejemplo 42 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometilfenoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

- 20 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (230 mg, 0,43 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (159,5 mg, 1,28 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 160 mg. HPLC-EM: m/z: 586,5 (M+H)⁺; Tr: 2,18 min

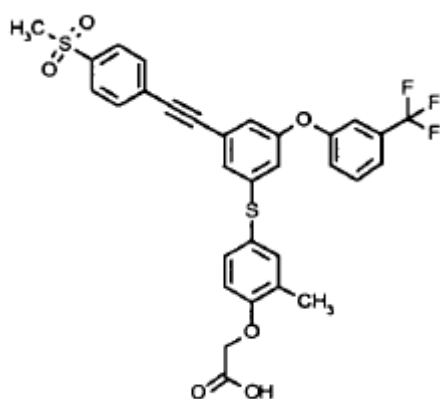
25

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometilfenoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético.

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-5-(3-trifluorometilfenoxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (160 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 128 mg (84%). HPLC-EM: m/z: 558,4 (M+H)⁺; Tr: 1,91 min. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,26 (s, 3H), 3,05-3,55 (m, 4H), 3,91-4,04 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71-6,78 (m, 3H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H).

- 10 Ejemplo 43 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

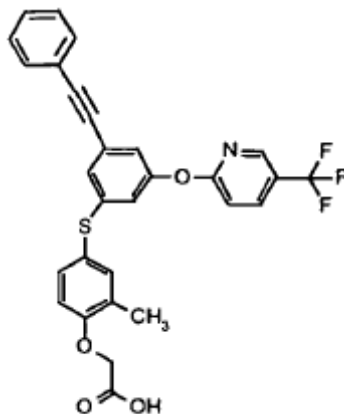


Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 15 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (230 mg, 0,43 mmol) y 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (229,7 mg, 1,28 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 140 mg. HPLC-EM: m/z: 641,5 (M+H)⁺; Tr: 2,89 min
- 20 Paso B: Ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.
- 25 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-metanosulfonil-feniletinil)-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (140 mg, 0,22 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 100 mg (75%). HPLC-EM: m/z: 635,1 (M+Na), Tr: 2,62 min.

Ejemplo 44 (ejemplo comparativo)

Ácido {2-metil-4-[3-feniletinil-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético



5 Paso A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-feniletinil-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético

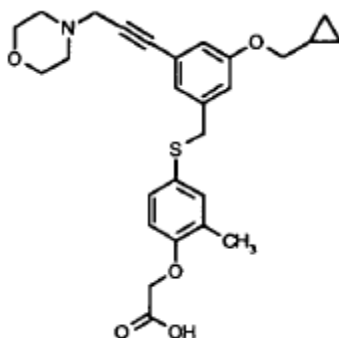
El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (300 mg, 0,55 mmol) y fenilacetileno (113 mg, 1,11 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 150 mg.
10 HPLC-EM: m/z: 564,5 (M+H)⁺; Tr: 3,00 min

Paso B: Ácido {2-metil-4-[3-feniletinil-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético.

Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-feniletinil-5-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,266 mmol) en THF (2 ml) y etanol (4 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante ½ h, se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5% y extrajo con acetato de etilo, se secó y
15 evaporó a sequedad. Rendimiento: 100 mg (75%). HPLC-EM: m/z: 535,7 (M)⁺; Tr: 2,78 min.

Ejemplo 45 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



20 Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

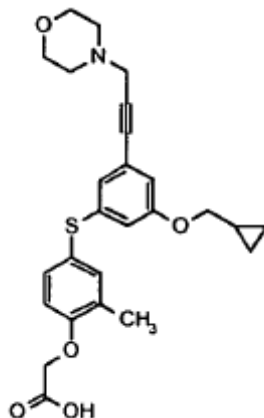
El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxibencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (200 mg, 0,43 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (161 mg, 1,3 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento:
25 173 mg; 79%. HPLC-EM: m/z: 510,1 (M)⁺; Tr: 1,9 min.

Paso B: Ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (173 mg, 0,34 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 107 mg, 66%. HPLC-EM: m/z: 482,0 (M+H)⁺; Tr: 1,62 min.

5 Ejemplo 46 (ejemplo comparativo)

Ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

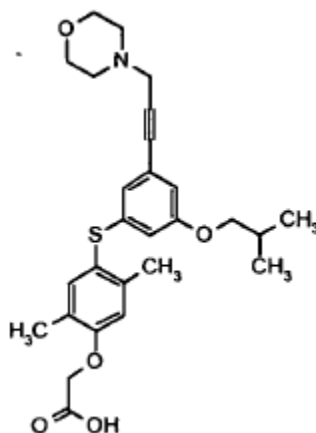
- 10 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (250 mg, 0,55 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (208 mg, 1,7 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-clorofenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 205 mg, 75%. HPLC-EM: m/z: 496,1 (M+H)⁺; Tr: 2,04 min.

Paso B: Ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 15 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (205 mg, 0,41 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 160 mg, 83%. HPLC-EM: m/z: 468,1 (M+H)⁺; Tr: 1,78 min.

Ejemplo 47

- 20 Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetilfenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetil-fenoxi}-acético

- 25 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-fenilsulfanil)-2,5-dimetil-fenoxi]-acético (400 mg, 0,86 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (321,3 mg, 2,6 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-clorofenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-

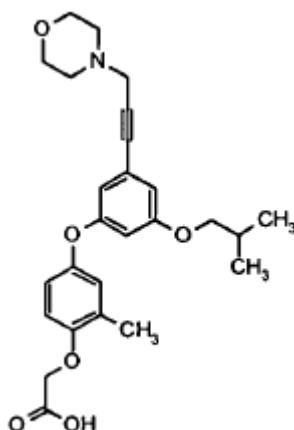
fenoxi)-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 350 mg, 80%. HPLC-EM: m/z: 512,2 (M+H)⁺; Tr: 2,09 min.

Paso B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetil-fenoxi}-acético

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetilfenoxi}-acético (350 mg, 0,68 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 250 mg, 76%. HPLC-EM: m/z: 484,6 (M+H)⁺; Tr: 1,87 min.

Ejemplo 48 (ejemplo comparativo)

- 10 Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenoxi]-2-metil-fenoxi}-acético



Paso A: Éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

- 15 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-fenilsulfanil)-2,5-dimetil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,71 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (266,1 mg, 2,1 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-clorofenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 260 mg; 79%. HPLC-EM: m/z: 468,7 (M+H)⁺; Tr: 1,94 min

Paso B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

- 20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenoxi]-2-metil-fenoxi}-acético (260 mg, 0,56 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 180 mg, 72%. HPLC-EM: m/z: 454,6 (M+H)⁺; Tr: 1,77 min. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,01 (d, 6H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,10-3,55 (m, 4H), 3,68 (d, 2H), 3,93-4,07 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,57-6,59 (m, 1H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H).
- 25

Procedimientos farmacológicos

Actividad de activación de PPAR- δ in vitro

- El ensayo de transactivación transitoria de PPAR se basa en la transfección transitoria en células humanas HEK293 de dos plásmidos que codifican una proteína quimérica de prueba y una proteína reportera, respectivamente. La proteína quimérica de prueba es una fusión del dominio de unión a ADN (DBD) del factor de transcripción de GAL4 de levadura en el dominio de unión al ligando (LBD) de las proteínas PPAR humanas. El resto PPAR-LBD albergaba además en el bolsillo de unión al ligando también el dominio de activación nativo (función de activación 2 = AF2) permitiendo que la proteína de fusión funcione como un factor de transcripción dependiente del ligando PPAR. El GAL4 DBD dirigirá la proteína quimérica para la unión con potenciadores Gal4 (de los que no existe ninguno en las células HEK293). El plásmido reportero contenía un potenciador Gal4 que determina la expresión de la proteína luciferasa de luciérnaga. Después de la transfección, las células HEK293 expresaban la proteína de fusión GAL4-DBD-PPAR-LBD. La proteína de fusión se unirá a su vez al potenciador Gal4 que controla la expresión de luciferasa, y no funciona en ausencia de ligando. Después de la adición a las células de un ligando de PPAR, se producirá proteína luciferasa en cantidades correspondientes a la activación de la proteína PPAR. La cantidad de proteína luciferasa es medida por emisión de luz después de la adición del sustrato apropiado.
- 30
- 35
- 40

Cultivo celular y transfección

5 Las células HEK293 se cultivaron en DMEM + FCS 10%. Las células fueron sembradas en placas de 96 pocillos el día antes de la transfección para dar una confluencia de 50-80% en la transfección. Se transfectó un total de 0,8 ug de ADN que contiene 0,64 ug de pM1 α / γ LBD, 0,1 ug de pCMV β Gal, 0,08 ug de pGL2 (Gal4)₅ y 0,02 ug de pADVANTAGE por pocillo utilizando el reactivo de transfección FuGene de acuerdo con la instrucciones del fabricante (Roche). Se dejó que las células expresaran la proteína durante 48 horas seguido por la adición del compuesto.

10 Plásmidos: El PPAR- δ humano se obtuvo mediante amplificación por PCR utilizando ADNc sintetizado por transcripción reversa de ARNm de hígado, tejido adiposo y placenta humanos respectivamente. Los ADNc amplificados fueron clonados en pCR2.1 y se secuenciados. El dominio de unión al ligando (LBD) de cada isoforma de PPAR fue generado por PCR (PPAR δ :aa 128-C-terminal) y fusionado al dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción de levadura GAL4 mediante fragmentos de subclonación en marco en el vector pM1 (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) generando los plásmidos pM1 α LBD, pM1 γ LBD y pM1 δ . Las fusiones siguientes se verificaron por secuenciación. El reportero se construyó mediante la inserción de un oligonucleótido que codifica cinco repeticiones de la secuencia de reconocimiento GAL4 (5 x CCGAGTACTGTCCCTCCG(AG)) (Webster et al. (1988), Nucleic Acids Res. 16, 8192) en el promotor del vector pGL2 (Promega) generando el plásmido pGL2(GAL4)₅. pCMV β Gal fue adquirido de Clontech y pADVANTAGE fue adquirido de Promega.

Ensayo de transactivación in vitro

20 Compuestos: Todos los compuestos se disolvieron en DMSO y diluyeron 1:1000 al añadirlos a las células. Los compuestos fueron probados por cuadruplicado en concentraciones que abarcaban de 0,001 a 300 μ M. Las células fueron tratadas con los compuestos durante 24 h seguido por el ensayo de luciferasa. Cada compuesto fue probado en al menos dos experimentos independientes.

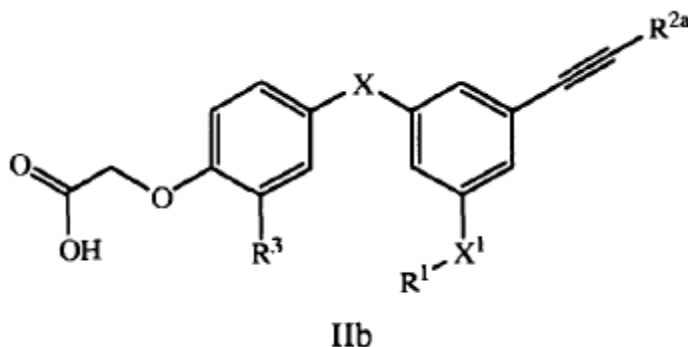
25 Ensayo de luciferasa: Se aspiró el medio que incluía el compuesto de prueba y se añadieron 100 μ l de PBS que incluía Mg⁺⁺ y Ca⁺⁺ 1 mM a cada pocillo. El ensayo de luciferasa se realizó utilizando el kit de LucLite de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Packard Instruments). La emisión de luz se cuantificó mediante recuento en un equipo Packard LumiCounter. A fin de medir la actividad de β -galactosidasa, se transfirieron 25 μ l de sobrenadante de cada lisado de transfección a una nueva microplaca. Los ensayos de β -galactosidasa se realizaron en las placas de microtitulación utilizando un kit de Promega y se leyeron en un lector Labsystems Ascent Multiscan. Los datos de β -galactosidasa se utilizaron para normalizar (eficiencia de transfección, crecimiento celular, etc.) los datos de luciferasa.

Procedimientos estadísticos

35 La actividad del compuesto se calcula como las veces de inducción en comparación con una muestra no tratada. Para cada compuesto la eficacia (actividad máxima) es dada como actividad relativa en comparación con Wy14,643 para PPAR, Rosiglitazona para PPAR γ y Carbaciclina para PPAR δ . La CE50 es la concentración que da el 50% de la actividad máxima observada. Los valores de CE50 fueron calculados a través de una regresión no lineal utilizando GraphPad Prism 3.02 (GraphPad Software, San Diego, Ca).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula IIb:



5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

X es S;

X¹ es O o S;

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R^{2a} se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{2b}; arilo sustituido con 0-2 R^{2b};

10 y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2b};

R^{2b}, en cada aparición, se selecciona de OH sustituido con 0-1 R^{2c}; SH sustituido con 0-1 R^{2c}; Cl; F; NH₂ sustituido con 0-2 R^{2c}; -CN; NO₂; metanosulfonilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}; alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}; arilo sustituido con 0-2 R^{2c}; heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2c}; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2c}; y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{2c};

15 R^{2c}, en cada aparición, se selecciona de OH; SH; Cl; F; NH₂; -CN; NO₂; alquilo C₁₋₄; alquenilo C₂₋₄; arilo sustituido con 0-2 R^{2d}; y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2d};

R^{2d}, en cada aparición, se selecciona de OH; SH; Cl; F; NH₂; -CN; NO₂; alquilo C₁₋₄; y alquenilo C₂₋₄; y

R³ se selecciona de Cl; F; CH₃; y CH₂CH₃.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con un heterociclo.

20 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona de Cl y CH₃.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹ es O.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

ácido 4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético;

25 ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético;

ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-feniletinil-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético;

ácido {4-[3-(2-etil-butoxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético; y

ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2,5-dimetilfenoxi)-acético;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30 7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 5 8. Una combinación de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y una o más sustancias farmacológicamente activas seleccionadas de agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o están asociadas con la diabetes, y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de o están asociados con la obesidad.
9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una de las reivindicaciones 1-7 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 8; y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una combinación según se define en la reivindicación 8, o una composición según se define en la reivindicación 9, para su uso en terapia.
11. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.
- 15 12. Un compuesto, combinación o composición para su uso en terapia de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo aterosclerosis y enfermedades relacionadas, incluyendo reducción de la mortalidad, arteriopatías coronarias, cardiopatías coronarias, ataque cardíaco, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, infarto coronario, ataque isquémico transitorio (TIA), y accidente cerebrovascular), hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, o hiperinsulinemia.
- 20 13. El uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una combinación según se define en la reivindicación 8, o una composición según se define en la reivindicación 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes de tipo 2, dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo aterosclerosis y enfermedades relacionadas, incluyendo
- 25 reducción de la mortalidad, arteriopatías coronarias, cardiopatías coronarias, ataque cardíaco, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, infarto coronario, ataque isquémico transitorio (TIA), y accidente cerebrovascular), hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, o hiperinsulinemia.