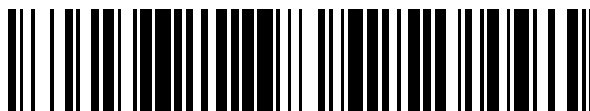


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 734**

51 Int. Cl.:  
**C07C 323/16** (2006.01) **C07D 295/08** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**C07D 213/30** (2006.01)  
**C07D 211/46** (2006.01)  
**C07D 333/54** (2006.01)  
**C07D 333/16** (2006.01)  
**C07D 231/12** (2006.01)  
**C07D 307/79** (2006.01)  
**C07C 59/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06830789 .1**  
96 Fecha de presentación: **21.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1979311**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Ácidos fenoxiacéticos como activadores de PPAR-DELTA**

30 Prioridad:  
**22.12.2005 EP 05112758**  
**19.06.2006 EP 06115631**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.08.2012**

73 Titular/es:  
**High Point Pharmaceuticals, LLC**  
**4170 Mendenhall Oaks Parkway**  
**HIGH POINT NC 27265, US**

72 Inventor/es:  
**SAUERBERG, Per;**  
**PIHERA, Pavel;**  
**POLIVKA, Zdeněk;**  
**HAVRANEK, Miroslav;**  
**PETTERSSON, Ingrid y**  
**MOGENSEN, John, Patrick**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 386 734 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 nuevos compuestos, al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y a un procedimiento de tratamiento que emplea estos compuestos y composiciones. Los compuestos son activadores de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)- $\delta$ .

**Antecedentes de la invención**

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

15 Los fibratos hipolipidémicos y las tiazolidindionas antidiabéticas muestran por separado unas actividades de disminución de los triglicéridos moderadamente eficaces, aunque no son lo suficientemente potentes ni eficaces para ser utilizados como única terapia elegida para la dislipidemia que a menudo se observa en pacientes con diabetes de tipo 2 o con síndrome metabólico. Las tiazolidindionas también disminuyen muchísimo los niveles de glucosa en circulación en seres humanos y modelos de animales con diabetes de tipo 2. Sin embargo, la clase de compuestos de fibratos no tienen efectos beneficiosos sobre la glicemia. Estudios sobre las acciones moleculares de estos compuestos indican que las tiazolidindionas y los fibratos ejercen su acción activando factores de la transcripción diferenciados de la familia del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), produciendo un aumento y una disminución en la expresión de enzimas y apolipoproteínas específicas, respectivamente, siendo ambas clave en la regulación del contenido en triglicéridos del plasma.

20

25 En un principio se divulgó que la activación de PPAR $\delta$  no estaba involucrada en la modulación de los niveles de glucosa o triglicéridos (Berger et al., J. Biol. Chem., 1999, vol. 274, pp. 6718-6725). Después se ha demostrado que la activación de PPAR $\delta$  conduce a un aumento en los niveles de colesterol HDL en ratones db/db (Leibowitz et al., FEBS Letters, 2000, 473, 333-336). Además, un agonista de PPAR $\delta$ , cuando se dosifica a monos rhesus obesos de mediana edad resistentes a la insulina provoca un drástico aumento dependiente de la dosis en el colesterol HDL sérico y disminuye los niveles de LDL pequeños densos, triglicéridos en ayunas e insulina en ayunas (Oliver et al., PNAS, 2001, 98, 5306-5311). El mismo artículo demuestra que la activación de PPAR $\delta$  aumenta el módulo A1 de unión a ATP transportador de colesterol inverso e induce la emanación de colesterol específica de apolipoproteína A1. La implicación de PPAR $\delta$  en la oxidación de ácidos grasos en los músculos también ha sido apoyada en ratones con PPAR $\delta$  inactivado. Muoio et al. (J. Biol. Chem., 2002, 277, 26089-26097) han demostrado que unos niveles altos de PPAR $\delta$  en el músculo esquelético pueden compensar la deficiencia en PPAR $\alpha$ . Además de los efectos sobre la homeostasis del colesterol, se observó que el tratamiento con PPAR $\delta$  disminuía la insulina y glucosa plasmáticas, y mejoraba la sensibilidad a la insulina en ratones diabéticos ob/ob y ratones con resistencia a la insulina inducida por una dieta con alto contenido en grasas (PNAS, 2003, 100, 15924-15929). Estas observaciones, tomadas conjuntamente, sugieren que la activación de PPAR $\delta$  es útil en el tratamiento y la prevención de la diabetes de tipo 2 y de enfermedades y trastornos cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis, la hipertrigliceridemia y la dislipidemia mixta (documento WO 01/00603).

30

35

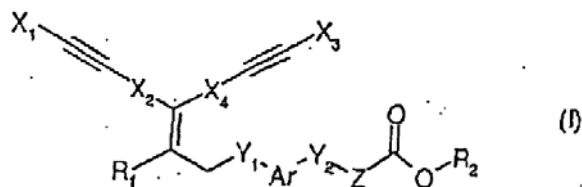
40 Se ha divulgado que una serie de compuestos PPAR $\delta$  son útiles para el tratamiento de la hiperglicemia, la hiperlipidemia, y la hipercolesterolemia (documentos WO 02/59098, WO 01/603, WO 01/25181, WO 02/14291, WO 01/79197, WO 99/4815, WO 97/28149, WO 98/27974, WO 97/28115, WO 97/27857, WO 97/28137, 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 45 2003074050, WO 2003074051, WO 2003074052, JP 2003171275, WO 2003033493, WO 2003016291, WO 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, y WO 2005097763).

50 Disminuir la glucosa como única estrategia no soluciona las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico. Por tanto, los nuevos tratamientos de la diabetes de tipo 2 y del síndrome metabólico deben dirigirse a disminuir la hipertrigliceridemia abierta asociada con estos síndromes, así como a aliviar la hiperglicemia. Esto indica que la investigación para obtener compuestos que muestren diversos grados de activación de PPAR $\delta$  debería conducir al descubrimiento de fármacos eficaces para disminuir los triglicéridos y/o el colesterol y/o la glucosa que tengan un gran potencial para el tratamiento de enfermedades, tales como la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, el síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, es decir, la alteración

55

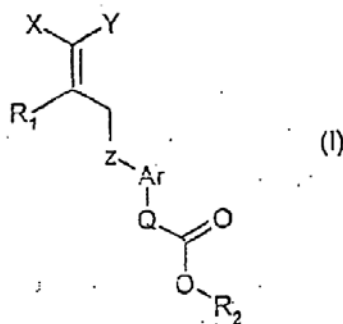
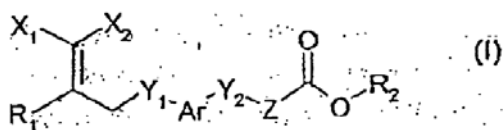
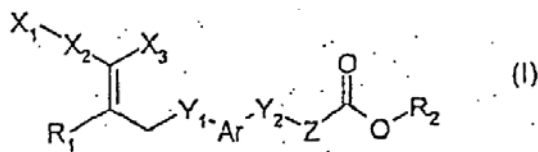
de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y/o la obesidad), enfermedades cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis) y la hipercolesterolemia.

El documento WO 2005/105735 describe compuestos de fórmula:



indicándose que son útiles como agonistas de PPAR.

5 Los documentos WO 2004/037775, WO 2004/037716 y WO 03/011807 describen compuestos con las siguientes



fórmulas, respectivamente:

Estas fórmulas no incluyen los compuestos de la presente invención.

### Definiciones

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

10 "Sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por el sustituyente indicado. Sólo pretenden incluirse los compuestos farmacéuticamente estables.

Cuando se proporcionan ejemplos de definiciones, no se pretende que la definición se limite a los ejemplos específicos.

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

Cuando O o S se lista como sustituyente, oxo y sulfo, respectivamente, se pretende que el átomo de carbono se

reemplace por O o S. Por ejemplo, si un alquilo está sustituido con O, entonces se forma un éter. Preferiblemente, no se forman enlaces heteroátomo-heteroátomo, tales como O-O, O-S, O-N, S-S, y S-N.

5 La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y similares.

10 La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se definió anteriormente, que tiene el número indicado de átomos de carbono enlazados a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, *terc*-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo y similares.

15 La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se definió anteriormente, enlazado a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, *terc*-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo y similares.

La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)amido", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo acilo enlazado a través de un grupo amino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pivaloilamino, valerilamino y similares.

20 La expresión "cicloalquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, representa un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

25 La expresión "alqueno C<sub>2-6</sub>", tal como se emplea en la presente, representa un grupo hidrocarbonado olefínicamente insaturado lineal o ramificado que tiene de 2 al número especificado de átomos de carbono, y al menos un doble enlace. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, alilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, hexenilo, pentenilo y similares.

30 La expresión "alquino C<sub>2-6</sub>", tal como se emplea en la presente, representa un grupo hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene de 2 al número especificado de átomos de carbono, y al menos un triple enlace. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo y similares.

La expresión "alqueninilo C<sub>4-6</sub>", tal como se emplea en la presente, representa un grupo hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene de 4 al número especificado de átomos de carbono, y al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a 1-penten-4-inilo, 3-penten-1-inilo, 1,3-hexadien-5-inilo y similares.

35 La expresión "alcoxi C<sub>1-6</sub>", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, se refiere a una configuración lineal o ramificada enlazada a través de un oxígeno etéreo que tiene su enlace de valencia libre en el oxígeno etéreo. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificados son isopropoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi y similares.

40 La expresión "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, representa un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono enlazados a través de un oxígeno etéreo que tiene su enlace de valencia libre en el oxígeno etéreo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

45 La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)tio", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, se refiere a un sustituyente monovalente lineal o ramificado que comprende un grupo "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se definió anteriormente, enlazado a través de un átomo de azufre divalente que tiene su enlace de valencia libre en el átomo de azufre, y que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio y similares.

50 La expresión "(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, representa un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono, enlazado a través de un átomo de azufre divalente que tiene su enlace de valencia libre en el átomo de azufre. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares.

La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfino", tal como se emplea en la presente, se refiere a un sustituyente monovalente que

comprende un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, enlazado a través de un grupo sulfínico (-S(=O)-), tal como, por ejemplo, metilsulfínico, etilsulfínico, isopropilsulfínico, butilsulfínico, pentilsulfínico y similares.

5 La expresión "(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)sulfínico", tal como se emplea en la presente, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, enlazado a través de un grupo sulfínico (-S(=O)-), tal como, por ejemplo, ciclopropilsulfínico, ciclobutilsulfínico, ciclopropilsulfínico, ciclohexilsulfínico y similares.

10 La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)amino", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, se refiere a un sustituyente monovalente lineal o ramificado que comprende un grupo "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se definió anteriormente, enlazado a través de un amino que tiene un enlace de valencia libre en el átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino y similares.

15 La expresión "(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo (monoalquil C<sub>1-6</sub>)amino, enlazado a través de un grupo carbonilo, tal como, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, *tert*-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, 2-metilbutilaminocarbonilo, 3-metilbutilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, 4-metilpentilaminocarbonilo, neopentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, 2-2-dimetilpropilaminocarbonilo y similares.

20 La expresión "(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, representa un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono, enlazado a través de un amino que tiene un enlace de valencia libre en el átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopropilamino, ciclohexilamino y similares.

La expresión "(alcoxi C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>)", tal como se emplea en la presente, sola o en combinación, se refiere a un grupo "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se definió anteriormente, al que está unido un grupo "alcoxi C<sub>1-6</sub>", tal como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares.

25 El término "arilo", tal como se emplea en la presente, pretende incluir anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Los ejemplos representativos son fenilo, naftilo (por ejemplo, naft-1-ilo, naft-2-ilo), antrilo (por ejemplo, antr-1-ilo, antr-9-ilo), fenantrilo (por ejemplo, fenantr-1-ilo, fenantr-9-ilo), y similares. Arilo también pretende incluir anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos sustituidos con anillos aromáticos carbocíclicos. Los ejemplos representativos son bifenilo (por ejemplo, bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo), fenilnaftilo (por ejemplo, 1-fenilnaft-2-ilo, 2-fenilnaft-1-ilo), y similares. Arilo también pretende incluir anillos carbocíclicos bicíclicos o policíclicos parcialmente saturados con al menos un resto insaturado (por ejemplo, un resto benzo). Los ejemplos representativos son indanilo (por ejemplo, indan-1-ilo, indan-5-ilo), indenilo (por ejemplo, inden-1-ilo, inden-5-ilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo), 1,2-dihidronaftilo (por ejemplo, 1,2-dihidronaft-1-ilo, 1,2-dihidronaft-4-ilo, 1,2-dihidronaft-6-ilo), fluorenilo (por ejemplo, fluoren-1-ilo, fluoren-4-ilo, fluoren-9-ilo), y similares. Arilo también pretende incluir anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos o policíclicos parcialmente saturados que contienen uno o dos puentes. Los ejemplos representativos son benzonorbornilo (por ejemplo, benzonorborn-3-ilo, benzonorborn-6-ilo), 1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo (por ejemplo, 1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidronaft-10-ilo), y similares. Arilo también pretende incluir anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos o policíclicos parcialmente saturados que contienen uno o más espiroátomos. Los ejemplos representativos son espiro[ciclopentano-1,1'-indan]-4-ilo, espiro[ciclopentano-1,1'-inden]-4-ilo, espiro[piperidino-4,1'-indan]-1-ilo, espiro[piperidino-3,2'-indan]-1-ilo, espiro[piperidino-4,2'-indan]-1-ilo, espiro[piperidino-4,1'-indan]-3'-ilo, espiro[pirrolidino-3,2'-indan]-1-ilo, espiro[pirrolidino-3,1'-(3',4'-dihidronaftalen)]-1-ilo, espiro[piperidino-3,1'-(3',4'-dihidronaftalen)]-1-ilo, espiro[piperidino-4,1'-(3',4'-dihidronaftalen)]-1-ilo, espiro[imidazolidino-4,2'-indan]-1-ilo, espiro[piperidino-4,1'-inden]-1-ilo, y similares. Otros ejemplos de "arilo" son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, azuleno, fluorenilo, indenilo y pentaleno.

El término "arileno", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidrocarbonado bi- o tricíclico condensado aromático divalente o monocíclico aromático divalente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a fenileno, naftileno y similares.

50 El término "arilcarbonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere al radical aril-C(=O)-. Los ejemplos representativos son benzoílo, naftilcarbonilo, 4-fenilbenzoílo, antrilcarbonilo, fenantrilcarbonilo, azulenilcarbonilo y similares.

55 El término "heteroarilcarbonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere al radical heteroaril-C(=O)-. Los ejemplos representativos son piridinilcarbonilo (por ejemplo, piridin-2-ilcarbonilo, piridin-4-ilcarbonilo), quinolinilcarbonilo (por ejemplo, 2-(quinolin-2-il)carbonilo, 1-(quinolin-2-il)carbonilo), imidazolilcarbonilo (por ejemplo, imidazol-2-ilcarbonilo, imidazol-5-ilcarbonilo), y similares.

El término “arilsulfonilo”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo “arilo”, según se definió anteriormente, enlazado a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero se limitan a fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, antracenisulfonilo, fenantrenolsulfonilo, azulenisulfonilo, y similares.

5 El término “arilamido”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo arilcarbonilo enlazado a través de un grupo amino. Los ejemplos representativos incluyen, pero se limitan a fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino, antracencilcarbonilamino, fenantrenilcarbonilamino, azulencilcarbonilamino, y similares.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “perhalometilo” significa trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, o triyodometilo.

El término “perhalometoxi” significa trifluorometoxi, triclorometoxi, tribromometoxi, o triyodometoxi.

10 La expresión “(dialquil C<sub>1-6</sub>)amino”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo amino en el que los dos átomos de hidrógeno están sustituidos independientemente con una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a N,N-dimetilamino, N-etil-N-metilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino (por ejemplo, N,N-(prop-1-il)<sub>2</sub>amino, N,N-(prop-2-il)<sub>2</sub>amino, N,N-(prop-3-il)<sub>2</sub>amino), N-(but-1-il)-N-metilamino, N,N-(pent-1-il)<sub>2</sub>amino, y similares.

15 El término “acilo”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo “alquilo C<sub>1-6</sub>”, tal como se definió anteriormente, enlazado a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, valerilo, y similares.

El término “heteroarilo”, tal como se emplea en la presente, solo o en combinación, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un sistema aromático monocíclico de 5-7 miembros, o un sistema aromático bicíclico de 8-10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de “heteroarillo” 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]furan-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), indolizinilo (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), benzimidazolilo (por ejemplo, benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-5-ilo), benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, 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), pirrolopiridinilo (por ejemplo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[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, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo), tiazolopiridinilo (por ejemplo, tiazolo[3,2-d]piridinilo), tiazolopirimidinilo (por ejemplo, tiazolo[5,4-d]pirimidinilo), imdazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazolilo), triazolopiridinilo (por ejemplo, triazolo[4,5-b]piridinilo), triazolopirimidinilo (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), fenoltiazinilo (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, pirazolnilo, imidazolnilo (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), tetrahidrobenzimidazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol-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'-ciclohexan]-1-ilo, espiro[piperidin-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'-cumarin]-1-ilo.

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, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, tetrazolilo, carbazolilo, pteridinilo y purinilo.

El término "heteroarileno", tal como se emplea en la presente, solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático monocíclico de 5-7 miembros divalente, o a un sistema aromático bicíclico de 8-10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, por ejemplo, furileno, tienileno, pirrolileno, imidazolileno, pirazolileno, triazolileno, piridileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazinileno, isotiazolileno, isoxazolileno, oxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, quinolileno, isoquinolileno, quinazolinileno, quinoxalinileno, indolileno, benzimidazolileno, benzofuranileno, benzotienileno, pteridinileno y purinileno, y similares.

El término "heteroariloxi", tal como se emplea en la presente, solo o en combinación, se refiere a un heteroarilo según se definió en la presente, enlazado a un átomo de oxígeno que tiene su enlace de valencia libre en el átomo de oxígeno, por ejemplo, pirroliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, triazoliloxi, piraziniloxi, pirimidiniloxi, piridaziniloxi, isotiazoliloxi, isoxazoliloxi, oxazoliloxi, oxadiazoliloxi, tiadiazoliloxi, quinoliniloxi, isoquinoliniloxi, quinazoliniloxi, quinoxaliniloxi, indoliloxi, benzimidazoliloxi, benzofuraniloxi, pteridiniloxi y puriniloxi, y similares.

El término "aralquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a una cadena carbonada saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos sustituida con un carbohidrato aromático. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, y similares.

El término "ariloxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, y similares.

El término "aralcoxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con un carbohidrato aromático, tal como benciloxi, fenetoxi, 3-fenilpropoxi, 1-naftilmetoxi, 2-(1-naftil)etoxi, y similares.

El término "heteroaralquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos sustituida con un grupo heteroarilo, tal como (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-tienil)metilo, (3-tienil)metilo, (2-piridil)metilo, 1-metil-1-(2-pirimidil)etilo y similares.

El término "heteroaralcoxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a un heteroaralquilo, según se definió en la presente, enlazado a un átomo de oxígeno que tiene su enlace de valencia libre en el átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-tienil)metilo, (3-tienil)metilo, (2-piridil)metilo, 1-metil-1-(2-pirimidil)etilo enlazados a oxígeno, y similares.

El término "arilitio", tal como se emplea en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo enlazado a través de un átomo de azufre divalente que tiene su enlace de valencia libre en el átomo de azufre, estando el grupo arilo opcionalmente mono- o polisustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, o alcoxi C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a feniltio, (4-metilfenil)tio, (2-clorofenil)tio, y similares.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" significa un anillo mono-, bi- o tricíclico formado por átomos de carbono, y de uno a tres heteroátomos, en el que el heteroátomo se selecciona de oxígeno, nitrógeno, y azufre. Si está presente el azufre, entonces puede ser S, S(O), o S(O)<sub>2</sub>. Si está presente el nitrógeno, entonces puede ser N, NH, N sustituido, o N-óxido. El heterociclo es un anillo saturado o parcialmente saturado. De 0-2 grupos CH<sub>2</sub> del heterociclo pueden estar reemplazados por C(O). El heterociclo puede estar unido a través de un átomo de carbono o nitrógeno, a

menos que el enlace a través del átomo de nitrógeno conduzca a un nitrógeno cuaternario. Si el heterociclo es bicíclico, entonces uno o ambos anillos pueden tener uno o más heteroátomos presentes. Si el heterociclo es tricíclico, entonces uno, dos o los tres anillos pueden tener uno o más heteroátomos presentes. Los ejemplo de “heterociclo” son aziridinilo (por ejemplo, aziridin-1-ilo), azetidínilo (por ejemplo, azetidín-1-ilo, azetidín-3-ilo), oxetanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo), imidazolidínilo (por ejemplo, imidazolidín-1-ilo, imidazolidín-2-ilo, imidazolidín-4-ilo), oxazolidínilo (por ejemplo, oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo), tiazolidínilo (por ejemplo, tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, tiazolidín-4-ilo), isotiazolidínilo, 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-oxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 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-azabíciclo[3.2.2]nonilo, 2-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexilo, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptilo, atropinilo, tropinilo, quinuclidínilo, 1,4-diazabíciclo[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-azaspiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-ilo), 8-azaspiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 8-azaspiro[4.5]decan-1-ilo, 8-azaspiro[4.5]decan-8-ilo), 2-azaspiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2-azaspiro[5.5]undecan-2-ilo), 2,8-diazaspiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ilo, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-ilo), 2,8-diazaspiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2,8-diazaspiro[5.5]undecan-2-ilo), 1,3,8-triazaspiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-1-ilo, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-ilo, y 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-ilo). Otros ejemplos de “heterociclo” son pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, imidzolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, oxazolidínilo, oxazolína, isoxazolidínilo, isoxazolína, tioxazolidínilo, tioxazolína, isotioxazolidínilo, isotioxazolína, triazolidínilo, triazolinilo, tetrazolidínilo, tetrazolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, pirano, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolino, tiomorfolino, y 1,1-dioxotiomorfolino.

La expresión “anillo de cinco a ocho miembros”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una cadena hidrocarbonada o a una cadena hidrocarbonada-heteroátomo saturada o insaturada, sustituida o no sustituida, que tiene de 3 a 6 átomos, en el que el átomo de carbono en Ar, al cual están unidos, y el átomo de carbono adyacente forman un anillo de cinco a ocho miembros.

Ciertos términos y expresiones definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y cada vez que aparezcan, cada término y expresión debe definirse independientemente del otro.

La expresión “opcionalmente sustituido”, tal como se emplea en la presente, significa que los grupos en cuestión están no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término “tratar” o “tratamiento” cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que aparezca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que lo padezca; (b) inhibir el estado de enfermedad, por ejemplo, deteniendo o frenando su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión del propio estado de enfermedad o de algún síntoma del estado de enfermedad.

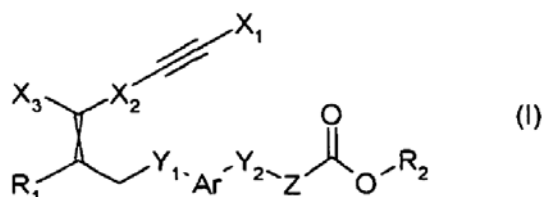
La expresión “farmacéuticamente aceptable” se define como adecuado para la administración a seres humanos sin acontecimientos adversos.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para activar la glucoquinasa.

## 50 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):





en la que X es un doble enlace, con la sustitución E o Z;

X<sub>1</sub> es heterociclilo, arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

- 5
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno; o

- 10
- en la que X<sub>1</sub> es heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>), aralquilo o heteroaralquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

- 15
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, carboxi o halógeno; o

X<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, carbamoilo, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 20
- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o carboxi; o

- 25
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heteroariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, heteroaril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)sulfonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amido, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)aminocarbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), acetilo, u oxo; o

- X<sub>2</sub> es fenileno; y

- 35
- X<sub>3</sub> es fenilo o heteroarilo, estando cada uno sustituido con uno o más halógenos; y

Ar es arileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, o ciano; o

- 40
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

- dos de los sustituyentes, cuando están en posiciones adyacentes y junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco a ocho miembros; e

Y<sub>1</sub> es O o S; e

Y<sub>2</sub> es O, S o CH<sub>2</sub>; y

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en la que n es 1, 2 o 3; y

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, o un sustituyente seleccionado de:

- 5
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

R<sub>2</sub> es hidrógeno; o

su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier forma tautómera, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros, incluyendo una mezcla racémica, o polimorfos.

- 10
- En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que X<sub>1</sub> es heterociclilo, arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

- 15
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno; o

- 20
- en la que X<sub>1</sub> es heterociclilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), aralquilo o heteroaralquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

- 25
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, carboxi o halógeno; o

X<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, carbamoilo, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o carboxi; o

- 30
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heteroariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, heteroaril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)sulfonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amido, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)aminocarbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), acetilo, u oxo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que X<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

- 45
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno; o

X<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, carbamoilo, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o carboxi; o

- 5
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heteroariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, heteroaril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)sulfonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amido, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)aminocarbonilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), acetilo, u oxo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, oxo, o carboxi; o

- 20
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

25

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, u oxo; o

- 30
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, u oxo; o

- 35
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, o arilsulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, o hidroxilo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

40

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, oxo, o carboxi; o

- 45
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, u oxo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno; o

- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es arilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es arilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, u oxo; o

15 • alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno; o

- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con trifluorometilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de metilo o etilo, estando cada uno sustituido con hidroxilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es fenilo.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, oxo, o carboxilo; o

35 • alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, u oxo; o

40 • alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, u oxo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroarilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es piridilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es benzotienilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo y alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es tienilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, oxo, o carboxilo; o

- 15 • alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, u oxo; o

- 20 • alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, u oxo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, o arilsulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, o hidroxilo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es aralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 35 • halógeno, hidroxilo, oxo, o carboxilo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicliilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de carboxilo o halógeno.

- 40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es aralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, hidroxilo, u oxo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicliilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido,

arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de carboxi o halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es aralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 5
- halógeno, hidroxilo, u oxo; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, o arilsulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es aralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 10
- halógeno, o hidroxilo; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es aralquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más de carboxi o halógeno.

- 15
- halógeno, o hidroxilo; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroaralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 20
- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroaralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 25
- halógeno, hidroxilo, u oxo; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 30
- halógeno, hidroxilo, u oxo; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, o arilsulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 35
- halógeno, hidroxilo, u oxo; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es heteroaralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 40
- halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o carboxi; o
  - alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heteroariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio,







En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con heteroarilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con pirazolilo.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con piridilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con tienilo.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, o hidroxil(alquilo  $C_{1-6}$ ).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, o hidroxil(alquilo  $C_{1-6}$ ).

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más de morfolino, piperazino, piperidino, o pirrolidino.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con morfolino.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más de (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más de (alquil  $C_{1-6}$ )tio.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con (alquil  $C_{1-6}$ )amino.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con (dialquil  $C_{1-6}$ )amino.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con di(alquil  $C_{1-6}$ )amino.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con di(cicloalquil  $C_{3-8}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )amino.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, o hidroxilo; o

35 • alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )tio, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )tio, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil  $C_{1-6}$ )tio, (alquil  $C_{1-6}$ )carbonilo, arilcarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, arilsulfonilo, amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), (alquil  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), di(alquil  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), (alquil  $C_{1-6}$ )amido, arilamido, (alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )amino, (dialquil  $C_{1-6}$ )amino, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, o di(cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano, hidroxilo, hidroxil(alquilo  $C_{1-6}$ ), u oxo.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )tio, (alquil  $C_{1-6}$ )amino, (dialquil  $C_{1-6}$ )amino, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, o di(cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano, hidroxilo, o hidroxil(alquilo  $C_{1-6}$ ).

45 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $X_1$  es alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, o hidroxilo; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1-6</sub>), u oxo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxí, o hidroxí(alquilo C<sub>1-6</sub>).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, o hidroxí; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1-6</sub>), u oxo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxí, o hidroxí(alquilo C<sub>1-6</sub>).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno, o hidroxí; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, arilcarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, arilsulfonilo, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)amido, arilamido, (alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1-6</sub>), u oxo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X<sub>1</sub> es (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, (alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (dialquil C<sub>1-6</sub>)amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, o di(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxí, o hidroxí(alquilo C<sub>1-6</sub>).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- halógeno; o

- alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, o aralcoxi, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

- dos de los sustituyentes, cuando están en posiciones adyacentes y junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un ciclo carbonado de cinco miembros.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno, en la que dos de los sustituyentes colocados en posiciones adyacentes y junto con los átomos a los que están unidos forman un ciclo carbonado de cinco miembros.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es benzofuranilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con uno halógeno.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con uno o más de ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con uno o más de aralcoxi opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno que está opcionalmente sustituido con metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Ar es fenileno.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y<sub>1</sub> es S.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y<sub>1</sub> es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y<sub>2</sub> es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y<sub>2</sub> es S.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la n es 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la n es 2.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, o un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, o aralcoxi, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, o un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es metilo o etilo.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es metoxi o etoxi.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que alquilo es metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que alqueno es vinilo o 1-propenilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que alqueno es 1-propenilo.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que alqueno es 1-penten-4-ino.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que alcoxi es metoxi, etoxi, isopropoxi, o ciclopropoxi.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que arilo es fenilo.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que arileno es fenileno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que halógeno es bromo, flúor,

o cloro.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que perhalometilo es trifluorometilo.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que perhalometoxi es trifluorometoxi.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que heteroarilo es furilo o tienilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que heteroarilo es pirazolilo, pirrolilo, o piridilo.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que heteroarilo es benzofurilo o benzotienilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que heterociclilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que heteroarileno es tienileno.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que aralquilo es bencilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que ariloxi es fenoxi.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que aralcoxi es benciloxi.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que son agonistas de PPAR $\delta$ .

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que son agonistas selectivos de PPAR $\delta$ .

Los ejemplos de compuestos de la invención son:

ácido (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metilfeniletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3,3-dimetilbutinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

25 ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(piridin-2-iletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(metilsulfanil)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[(piridin-2-il)etinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]-3-(4-fluorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

30 ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxil]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(N-ciclopropilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

35 ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico;

ácido (Z)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinilfenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

5 ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[4-(hidroximetil)feniletinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-1-[4-[4-[1-(4-bromofenil)-3-[4-(carboximetoxi)-3-metilfenoxi]propenil]feniletinil]bencil]piperidin-4-carboxílico;

ácido (Z)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico;

10 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácido orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluenesulfónico, y los sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. 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 en la presente por referencia. Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio, cinc, calcio y similares. Los ejemplos de aminas y de aminas orgánicas incluyen amonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina, guanidina y similares. Los ejemplos de aminoácidos catiónicos incluyen lisina, arginina, histidina y similares.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 1 a 4 equivalentes de una base, tal como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y similares, en disolventes tales como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Puede utilizarse una mezcla de disolventes. También pueden utilizarse bases orgánicas, tales como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina y sus derivados, etc. Como alternativa, se preparan sales de adición de ácidos cuando sea pertinente mediante un tratamiento con ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenesulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencensulfónico, ácido tartárico y similares, en disolventes tales como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, THF, dioxano, etc. También pueden utilizarse mezclas de disolventes.

40 Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención pueden prepararse utilizando reactivos en su forma enantiomérica individual cuando sea posible en los procedimientos, o realizando la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en su forma enantiomérica individual, o resolviendo la mezcla de estereoisómeros por procedimientos convencionales. Algunos de los procedimientos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolución enzimática, resolver las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales, tales como ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico y similares, cuando sea pertinente, o bases quirales, tales como brucina, (R)- o (S)-feniletilamina, alcaloides de *Cinchona* y sus derivados y similares. Los procedimientos que se utilizan habitualmente están compilados por Jaques *et al.* en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). De manera más específica, el compuesto de fórmula I puede convertirse en una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas tratando con aminas quirales, aminoácidos quirales, o aminoalcoholes derivados de aminoácidos quirales; pueden emplearse condiciones de reacción convencionales para convertir el ácido en una amida; los diastereómeros puede separarse mediante cromatografía o cristalización fraccionaria, y los estereoisómeros del compuesto de fórmula I pueden prepararse hidrolizando la amida diastereomérica pura.

- 5 Pueden prepararse diversos polimorfos del compuesto de fórmula general I que forman parte de esta invención mediante la cristalización del compuesto de fórmula I bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, utilizando diferentes disolventes que se emplean habitualmente, o sus mezclas, para la recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriar, que varían de un enfriamiento muy rápido a muy lento durante las cristalizaciones. También pueden obtenerse polimorfos calentando o fundiendo el compuesto, seguido de un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de RMN de sondas sólidas, espectroscopía de IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de polvo de rayos X, u otras técnicas de este tipo.
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales utilizando procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica. También se contempla que estos solvatos estén dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de solvatos son los hidratos, que los presentes compuestos son capaces de formar.
- 15 La invención también incluye profármacos de los presentes compuestos, que tras su administración sufren una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en una sustancia farmacológica activa. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que pueden convertirse con facilidad *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (I). Se describen procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
- La invención también incluye metabolitos activos de los presentes compuestos.
- 20 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula I, o cualquiera de sus isómeros geométricos u ópticos o formas tautoméricas, incluyendo mezclas de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- La invención también proporciona nuevos compuestos de fórmula I para su uso en terapia.
- 25 En un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como activadores de PPAR- $\delta$ .
- En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que mejoran la producción de energía mitocondrial.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar y/o prevenir la diabetes de tipo I o de tipo II.
- 35 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de uno o más compuestos de la fórmula general I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo I o de tipo II.
- En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de IGT.
- En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo 2.
- 40 En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el retraso o la prevención del avance desde IGT hasta la diabetes de tipo 2.
- En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el retraso o la prevención del avance desde la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina hasta la diabetes de tipo 2 que requiere insulina.
- En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles como composiciones farmacéuticas que tienen efectos de disminución del colesterol y/o la glucosa.
- 45 En otro aspecto, los presentes compuestos reducen los niveles sanguíneos de glucosa y triglicéridos.
- En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para aumentar la sensibilidad a la insulina.
- En otro aspecto, los presentes compuestos disminuyen el colesterol y/o la glucosa y, por consiguiente, son útiles para el tratamiento de enfermedades, tales como la diabetes de tipo 2, dislipidemia, síndrome X (que incluye el

síndrome metabólico, es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y/u obesidad), enfermedades cardiovasculares (que incluyen la aterosclerosis) e hipercolesterolemia.

5 En otro aspecto, los presentes compuestos reducen los niveles sanguíneos de glucosa y triglicéridos y, por consiguiente, son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos, tales como la diabetes y/o la obesidad.

10 En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de la resistencia a la insulina (diabetes de tipo 2), alteración de la tolerancia a la glucosa, dislipidemia, trastornos relacionados con el síndrome X, tales como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria, isquemia miocárdica y otros trastornos cardiovasculares.

En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o complicaciones relacionadas con la aterosclerosis, tales como enfermedades de la arteria coronaria, enfermedades cardíacas coronarias, ataques al corazón, infarto de miocardio, infarto coronario, ataque isquémico transitorio (TIA), o ictus.

15 En otro aspecto, los presentes compuestos son eficaces para disminuir la apoptosis en células de mamífero, tales como las células beta de los islotes de Langerhans.

En otro aspecto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades renales, que incluyen glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva.

20 En otro aspecto, los presentes compuestos también pueden ser útiles para mejorar las funciones cognitivas en la demencia, para tratar las complicaciones diabéticas, la psoriasis, el síndrome del ovario poliquístico (PCOS), y para la prevención y el tratamiento de la pérdida ósea, por ejemplo, osteoporosis.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de los presentes compuestos, tras cuya administración disminuyen los biomarcadores de la aterosclerosis tales como, pero sin limitarse a proteína c-reactiva (CRP),  $TNF\alpha$ , e IL-6.

25 Los presentes compuestos también pueden administrarse en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas distintas, por ejemplo seleccionadas de agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento y/o la prevención de las complicaciones que surgen o que están asociadas a la diabetes, y agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones y trastornos que surgen o que están asociados con la obesidad.

30 Así, en otro aspecto de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

35 Estos agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NRY (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 de  $\beta 3$ , agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, compuestos noradrenérgicos y de serotonina mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del 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 X retinoide), o agonistas de TR  $\beta$ .

En una realización de la invención, el agente antiobesidad es leptina.

En otra realización, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

45 En otra realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el agente antiobesidad es sibutramina.

En otra realización, el agente antiobesidad es orlistato.

En otra realización, el agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

Los antidiabéticos adecuados comprenden insulina, derivados de GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón), tales como

los descritos en el documento de WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, que se incorpora en la presente por referencia, así como agentes hipoglicémicos activos por vía oral.

5 Los agentes hipoglicémicos activos por vía oral comprenden preferiblemente sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas del glucagón, tales como los descritos en el documento WO 99/01423 de  
Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc., agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio, tales como  
los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, que se incorporan en la  
presente por referencia, inhibidores de DDP-IV (dipeptidil peptidasa IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas  
10 en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos  
que modifican el metabolismo de lípidos, tales como agente antihiperlipidémicos y agentes antilipidémicos como  
inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que disminuyen la ingesta de alimentos, agonistas de RXR, y  
agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ .

En una realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizada, o glicazida.

15 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o senaglinida.

20 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, o repaglinida.

Además, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.

25 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antihiperlipidémico o un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, EML-4156, LY-518674, LY-519818, MK-767, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, cerivastina, acipimox, ezetimiba, probucol, dextrotiroxina, o ácido nicotínico.

30 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una tiazolidindiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, o rosiglitazona.

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, insulina, insulina y lovastatina, etc.

35 Además, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos son  $\beta$ -bloqueantes, tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina), tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes del canal de calcio, tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo, y  $\alpha$ -bloqueantes, tales como doxazosín, urapidilo, prazosín y terazosín. También se puede consultar Remington: The Science and Practice of  
40 Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas diferentes, se considera que está dentro del alcance de la presente invención.

45 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos nuevos mencionados anteriormente, sus derivados, sus análogos, sus formas tautómeras, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

### **Composiciones farmacéuticas**

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la



5 invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido según técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Las composiciones pueden tomar formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, aerosoles, disoluciones, suspensiones, o aplicaciones tópicas.

10 Las composiciones típicas incluyen un compuesto de fórmula I, o su sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente, o puede ser diluido por un vehículo, o está encerrado dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando se preparan las composiciones pueden utilizarse técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el compuesto activo habitualmente se mezcla con un vehículo, o es diluido por un vehículo, o se encierra dentro de un vehículo que puede estar en forma de una ampoll, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo actúa como diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede adsorberse sobre un recipiente sólido granular, por ejemplo en un sobre. Algunos ejemplos de 15 vehículos adecuados son agua, disoluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. De modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestereato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulgentes y suspensores, agentes conservantes, agentes edulcorantes, o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida, o retrasada del ingrediente activo después de la administración al 25 paciente empleando procedimientos muy conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y mezclarse, si se desea, con agentes auxiliares, emulgentes, sales para influir en la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes y similares, que no reaccionen de modo perjudicial con los compuestos activos.

30 La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte de modo eficaz el compuesto activo al sitio de acción apropiado o deseado, tal como la vía oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, de liberación lenta, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, disolución oftálmica o un ungüento, siendo preferida la vía oral.

35 Si se emplea un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede conformarse en comprimidos, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos, o puede estar en forma de un trocisco o pastilla para chupar. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

40 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 la aplicación en aerosol. El vehículo puede contener aditivos, tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción, tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes, tales como parabenos.

Para la aplicación parenteral resultan particularmente adecuadas las disoluciones o suspensiones inyectables, en particular las disoluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

45 Los comprimidos, grageas, o cápsulas que contengan talco y/o un vehículo o ligante de carbohidrato o similares son particularmente adecuados para la aplicación oral. Los vehículos preferibles para comprimidos, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Puede utilizarse un jarabe o elixir en los casos en que pueda emplearse un vehículo edulcorado.

Un comprimido típico que puede prepararse mediante técnicas de preparación de comprimidos convencionales puede contener:

Núcleo:	
Compuesto activo (en forma de compuesto libre o su sal)	5 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1,5 mg

Celulosa microcristalina (Avicel)	70 mg
Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)	7,5 mg
Estearato de magnesio	Ad.
Revestimiento:	
HPMC	aproximadamente 9 mg
* Mywacett 9-40 T	aproximadamente 0,9 mg
* Monoglicérido acilado utilizado como plastificante para el revestimiento en película.	

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender el compuesto de fórmula (I) en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas, tales como las descritas anteriormente.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, en especial a un ser humano que necesite dicho tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de enfermedades relacionadas con la regulación del azúcar sanguíneo.

Estos mamíferos también incluyen animales, tanto animales domésticos, por ejemplo mascotas, como animales no domésticos, tales como animales salvajes.

10 Los compuestos de la invención son eficaces a través de una amplia gama de dosificación. Una dosificación oral típica se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal diarios, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal diarios, y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal diarios, administrados en una o más dosificaciones, tales como de 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y la vía de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto que se está tratando, de la naturaleza y gravedad del trastorno que se está tratando, y de cualquier enfermedad concomitante que se vaya a tratar, y otros factores que serán evidentes para los expertos en la técnica.

15 Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces diarias, tal como de 1 a 3 veces diarias, puede contener de aproximadamente 20 0,05 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Cualquier característica nueva o combinación nueva de características descritas en la presente se considera fundamental para esta invención.

### Ejemplos

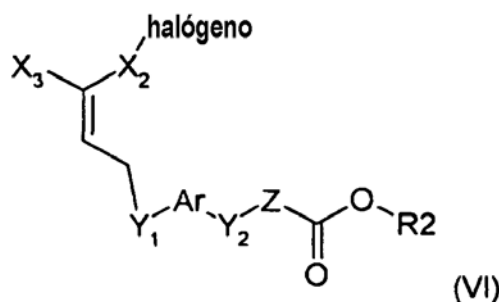
25 Los siguientes ejemplos y procedimientos generales se refieren a compuestos intermedios y a productos finales identificados en la descripción y en los esquemas de síntesis. La preparación de los compuestos de la presente invención se describe en detalle utilizando los siguientes ejemplos. A veces la reacción puede no ser pertinente según se describe para cada compuesto incluido dentro del alcance descrito de la invención. Los compuestos en que esto sucede serán reconocidos con facilidad por los expertos en la técnica. En estos casos, las reacciones pueden realizarse con éxito mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, es decir, mediante la protección apropiada de los grupos implicados, cambiando a otros reactivos convencionales, o mediante una modificación conocida de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones descritas en la presente o de otra manera convencionales pueden utilizarse para la preparación de los correspondientes compuestos de la invención. En todos los procedimientos de preparación, todos los materiales de partida son conocidos o pueden prepararse con facilidad a partir de materiales de partida conocidos. Las estructuras de los compuestos se confirman con resonancia magnética nuclear (RMN). Los desplazamientos de RMN ( $\delta$ ) se indican en partes por millón (ppm). P.f. es el punto de fusión y se indica en °C.

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos tienen el siguiente significado:

THF: tetrahidrofurano

40 DMSO: dimetilsulfóxido





en la que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar y Z son como definió anteriormente, y  $R_2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alqueninilo  $C_{4-6}$ , o arilo.

Etapa D:

- 5 Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI, en la que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar, Z y  $R_2$  son como definió anteriormente, con un compuesto de fórmula VII,

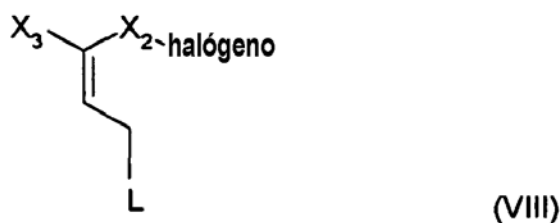


en la que  $X_1$  es como se definió anteriormente, utilizando las condiciones de reacción de Sonogashira para producir un compuesto de fórmula I, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar, Z y  $R_2$  son como definió anteriormente, excepto que  $R_2$  no es hidrógeno.

**Procedimiento general (B)**

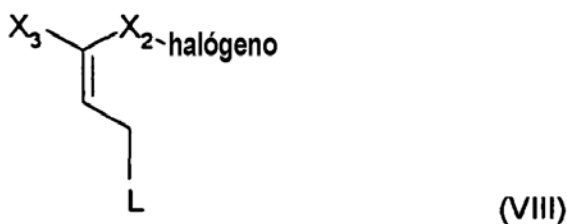
- 10 Etapa A:

Convertir la funcionalidad -OH del compuesto de fórmula IV, en la que  $X_2$  y  $X_3$  son como se definió anteriormente, en un grupo saliente apropiado (L), tal como p-toluensulfonato, metansulfonato, halógeno (por ejemplo, mediante procedimiento según: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag, 1984, 4ª ed., pp. 927-939; Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers 1989, 1ª ed., pp. 353-363; y J. Org. Chem., vol. 36 (20), 3044-3045, 1971), triflato y similares, para producir un compuesto de fórmula VIII



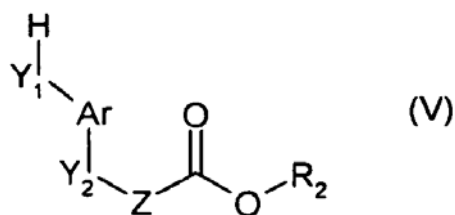
en la que  $X_2$  y  $X_3$  son como se definió anteriormente, y L es un grupo saliente, tal como p-toluensulfonato, metansulfonato, halógeno, triflato y similares.

Etapa B:

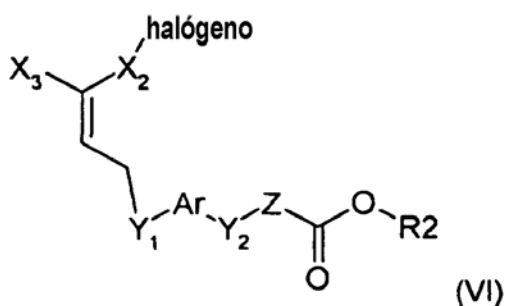


- 20 Hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII

en la que L es un grupo saliente, tal como p-toluensulfonato, metansulfonato, halógeno, triflato y similares, y en la que  $X_2$  y  $X_3$  son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula V



en la que Y<sub>1</sub>, Ar, Y<sub>2</sub>, y Z son como definió anteriormente, y R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alqueninilo C<sub>4-6</sub>, o arilo, para producir un compuesto de fórmula VI

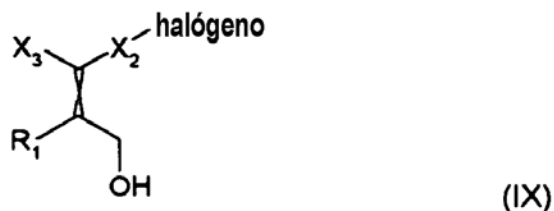


en la que X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Ar, Z y R<sub>2</sub> son como definió anteriormente, excepto que R<sub>2</sub> no es hidrógeno.

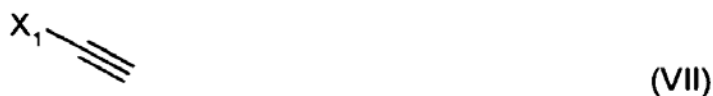
5 **Procedimiento general (C)**

Etapa A:

Hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX

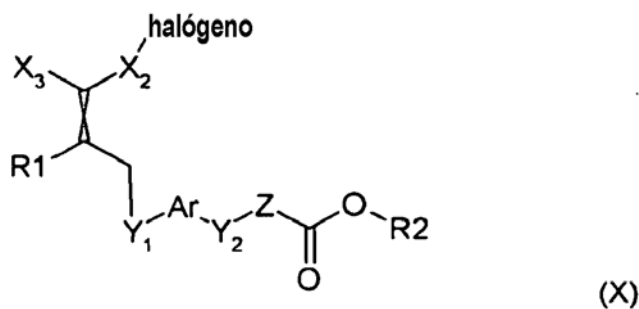


en la que X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y R<sub>1</sub> son como definió anteriormente, con un compuesto de fórmula VII



en la que X<sub>1</sub> es como se definió anteriormente, bajo condiciones de reacción de Sonogashira, para producir un compuesto de fórmula X

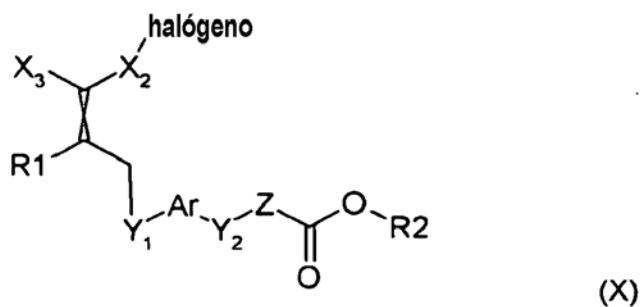
10



en la que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Ar, Z y R<sub>1</sub> son como definió anteriormente, y R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alqueninilo C<sub>4-6</sub>, o arilo.

Etapa B:

Hacer reaccionar un compuesto de fórmula X,



en la que  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar, Z,  $R_1$  y  $R_2$  son como definió anteriormente, con un compuesto de fórmula VII,

en la que  $X_1$  es como se definió anteriormente, utilizando las condiciones de reacción de Sonogashira, para producir un compuesto de fórmula I, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar y Z son como definió anteriormente, y  $R_2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{4-6}$ , o arilo.

#### 5 Procedimiento general (D)

##### Etapa A:

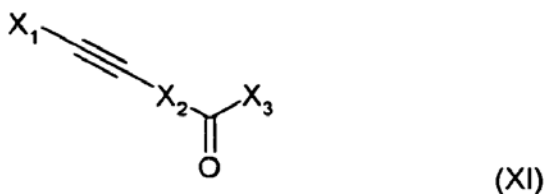
Mediante una saponificación química o enzimática de un compuesto de fórmula I, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar, Z y  $R_2$  son como definió anteriormente, y  $R_2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{4-6}$ , o arilo, para producir un compuesto de fórmula I, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar, Z,  $R_1$  y  $R_2$  son como definió anteriormente.

10

#### Procedimiento general (E)

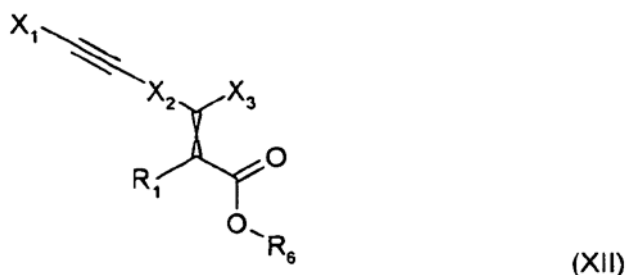
##### Etapa A:

Hacer reaccionar un compuesto de fórmula XI



en la que  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son como se definió anteriormente, a través de un procedimiento de tipo Homer-Emmons, por ejemplo con  $(EtO)_2PO(CHR_1)COOR_6$  (en el que  $R_2$  es un grupo alquilo), en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, EtONa y similares, para producir un compuesto de fórmula XII

15

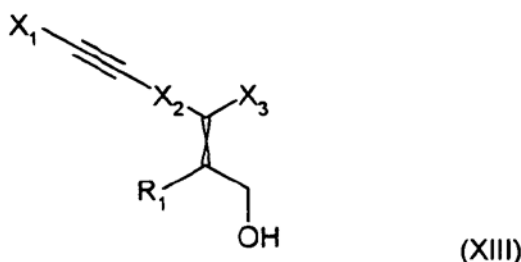


en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_1$  y  $R_6$  son como definió anteriormente.

##### Etapa B:

Reducir el compuesto de fórmula XII, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_1$  y  $R_6$  son como definió anteriormente, con un reactivo adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, para producir un compuesto de fórmula XIII

20



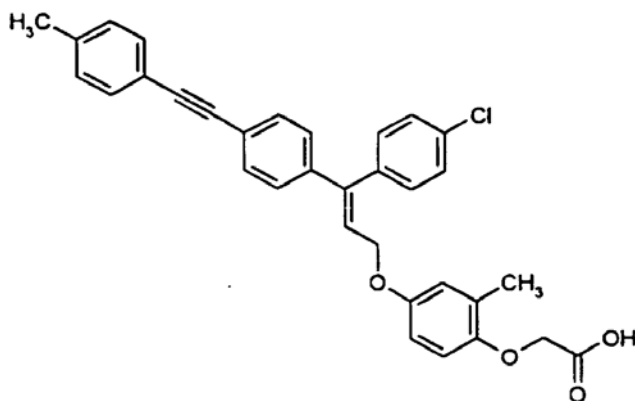
en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $R_1$  son como definió anteriormente, y

#### Etapa C:

- 5 Hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIII, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $R_1$  son como definió anteriormente, con un compuesto de fórmula V, en la que  $Y_1$ , Ar,  $Y_2$  and Z son como se definió anteriormente, y  $R_2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alqueninilo  $C_{4-6}$ , o arilo, bajo condiciones de Mitsunobu, utilizando un reactivo, tal como trifenilfosfina/dietilazodicarboxilato y similares, para obtener un compuesto de fórmula I, en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , Ar, Z y  $R_1$  son como definió anteriormente, y  $R_2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alqueninilo  $C_{4-6}$ , o arilo.

#### Ejemplo 6

- 10 Ácido (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metilfeniletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



- 15 Se añadió metóxido de sodio (0,02 g, 0,37 mmol) a una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (8 ml, 8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una disolución de 3-(4-bromofenil)prop-2-in-1-ol (1,69 g, 8,01 mmol; preparado según se describe en la parte experimental de la síntesis del compuesto VÚFB-21041) en tetrahidrofurano (8 ml) a lo largo de 30 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h; se añadió acetato de etilo seco (2,40 ml, 24,6 mmol) y la mezcla entera se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una disolución desgasificada de 1-cloro-4-yodobenceno (2,01 g, 8,43 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml), cloruro de cinc anhidro (0,66 g, 4,84 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (0,18 g, 0,17 mmol) y tri-2-furilfosfina (0,20 g, 0,86 mmol); la mezcla se desgasificó y después se calentó a 65 °C durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió, se añadió metanol (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La reacción se diluyó con éter (40 ml) y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el lecho corto se lavó a fondo con éter (100 ml). Los disolventes se evaporaron y el residuo se separó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 6:1), produciendo el alcohol (*E*)-[3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)]alílico como un aceite solidificante.

- 25 Rendimiento: 1,45 g (56%)

$R_F$  (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 4:1): 0,20

- 30 Se disolvió el anterior alcohol alílico (1,45 g, 4,44 mmol), (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de metilo (0,96 g, 4,89 mmol; compuesto VÚFB-21004) y trifenilfosfina (1,35 g, 5,15 mmol) en una mezcla de tolueno anhidro (75 ml) y tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota una disolución desgasificada de azodicarboxilato de diisopropilo (1,00 ml, 5,04 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) durante 15 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente con el baño y después se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío, y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 12:1), produciendo

(*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite amarillo solidificante.

Rendimiento: 1,94 g (87%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 9:1): 0,15

5 En una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (14,6 mg, 0,038 mmol), yoduro de cobre(I) (12,1 mg, 0,064 mmol) y una disolución 0,15 M de tri(terc-butil)fosfina en ciclohexano (0,60 ml, 0,090 mmol) a una disolución desgasificada de (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (383 mg, 0,763 mmol), 4-etinitolueno (115 mg, 0,990 mmol) y diisopropilamina (0,50 ml, 3,57 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml). En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h, se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 12:1), produciendo (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metilfeniletinil)fenil]aliloxi]-2-

10 metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite marrónáceo.

Rendimiento: 315 mg (77%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 9:1): 0,10

15 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,45-7,37 (m, 6H); 7,23-7,13 (m, aproximadamente 6H); 6,69-6,55 (m, 3H); 6,35 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

A una disolución del anterior éster (232 mg, 0,432 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (5:1, 6 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (26 mg, 0,620 mmol) en agua destilada (1 ml) con enfriamiento (0 °C). La disolución se agitó durante 60 min con enfriamiento, se añadió ácido acético glacial (0,05 ml, 0,874 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min más. La disolución se diluyó con éter (20 ml) y agua (15 ml); las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de diclorometano/hexanos (1:10, 11 ml) produciendo el compuesto del título como un sólido grisáceo.

Rendimiento: 183 mg (81%)

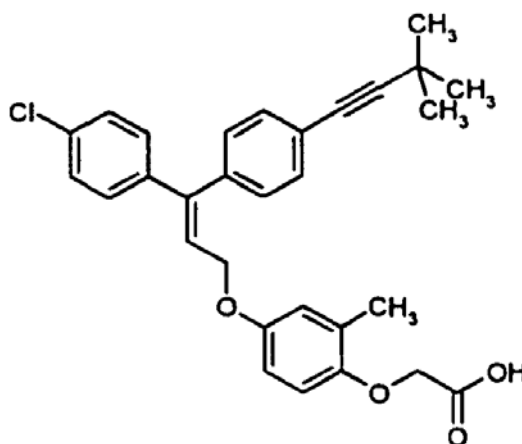
25 P.f.: 157-175 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol 90:10): 0,35

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46-7,37 (m, 6H); 7,23-7,14 (m, 6H); 6,68-6,57 (m, 3H); 6,35 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,62 (s, 2H); 4,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

### Ejemplo 7

30 Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3,3-dimetilbutinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Una disolución de 1-cloro-4-yodobenceno (23,9 g, 100,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (570 mg, 3,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,4 g, 3,0 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (18,2 g, 120,0 mmol). La disolución de reacción se desgasificó de nuevo y se añadió alcohol propargílico (6,7 g, 120,0 mmol) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó (inicialmente con enfriamiento con agua helada) durante 24 h, después se trató con agua (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (4 x 30 ml). Las

35



fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para producir un sólido marrón. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo), produciendo 3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol.

Rendimiento: 8,35 g (50%)

5 P.f.: 75,5-77,5 °C (hexano)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 90:10): 0,10

Se añadió metóxido de sodio (0,05 g, 0,9 mmol) a una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (20 ml, 20 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió lentamente una disolución del anterior alcohol (3,35 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió acetato de etilo (3,3 ml, 34 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 20 min sin enfriamiento. Se añadieron 1,4-diyodobenceno (6,6 g, 20 mmol), cloruro de cinc anhidro (1,64 g, 12 mmol), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (0,41 g, 0,4 mmol) y tri(2-furil)fosfina (0,37 g, 1,6 mmol); la mezcla se sometió al vacío y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h, y después se enfrió. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La suspensión de reacción se diluyó con éter (150 ml), y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y la fase sólida se lavó a fondo con éter. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno-cloroformo), produciendo el alcohol (*Z*)-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]alílico como un sólido de color marrón claro.

20 Rendimiento: 3,5 g (49%)

P.f.: 79-84 °C

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/éter 2:1): 0,40

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,22 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 4,20 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 1,55 (s, 1H).

25 El anterior alcohol alílico (3,45 g, 9,7 mmol), (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de metilo (1,96 g, 10 mmol; ejemplo 2) y trifenilfosfina (2,9 g, 11 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno anhidro (50 ml) y tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,3 g, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno), produciendo (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un sólido.

30 Rendimiento: 3,1 g (58%)

P.f.: 89-92 °C

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo): 0,55

35 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz); 6,29 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

Se añadió t-butilacetileno (220 mg, 2,7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (500 mg, 0,91 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (96 mg, 0,083 mmol) y yoduro de cobre(I) (27,6 mg, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con benceno (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 1:1) y se recristalizó en etanol para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3,3-dimetilbutinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

45 Rendimiento: 330 mg (72%)

P.f.: 115-116,5 °C (etanol)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, ciclohexano/tetrahidrofurano 9:1): 0,35

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,55 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz); 6,26 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,33 (s, 9H).

- 5 El anterior éster (0,33 g, 0,656 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol/tetrahidrofurano (1:1, 30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,08 g, 1,9 mmol) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con ácido acético (0,5 ml). El producto se retiró mediante filtración y se secó al aire para producir el compuesto del título.

Rendimiento: 0,30 g (94%)

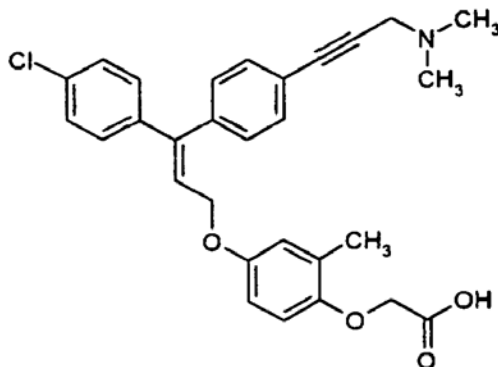
P.f.: 144-147 °C

- 10  $R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/etanol 9:1): 0,30

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,62 (m, 2H); 6,54 (dd, J = 8,5 y 3,0 Hz); 6,25 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,47 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,32 (s, 9H).

### Ejemplo 8

- 15 Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



- 20 Se añadió N,N-dimetilpropargilamina (200 mg, 2,4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-yodofenil)-3-(4-clorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (500 mg, 0,91 mmol; ejemplo 7) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (96 mg, 0,083 mmol) y yoduro de cobre(I) (27,6 mg, 0,145 ml), y se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno-cloroformo/éter 2:1) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato.

Rendimiento: 400 mg (87%)

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/etanol 9:1): 0,40

- 25 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz); 6,27 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,49 (s, 2H); 2,38 (s, 6H); 2,24 (s, 3H).

- 30 El anterior éster (0,40 g, 0,794 mmol) se disolvió en etanol (50 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,10 g, 2,38 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 48 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con ácido acético (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05) para producir un aceite que se trituró con hexano para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

- 35 Rendimiento: 0,34 g (87,5%)

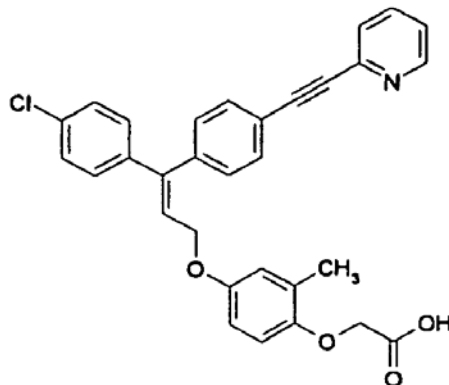
$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,05

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,15 (m, 4H); 6,64 (m, 2H); 6,48 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz); 6,31 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,86 (s, 2H); 2,64

(s, 6H); 2,24 (s, 3H).

### Ejemplo 9

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(piridin-2-iletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



5 Se añadió 2-etilpiridina (250 mg, 2,42 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (500 mg, 0,91 mmol; ejemplo 7) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (96 mg, 0,083 mmol) y yoduro de cobre(I) (27,6 mg, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con benceno (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una  
10 cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno-cloroformo/éter 2:1) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(piridin-2-iletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

Rendimiento: 400 mg (84%)

$R_F$  (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 9:1): 0,70

15 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,70 (dt, 1H); 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,27 (m, 3H); 7,20 (m, 4H); 6,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,8 y 2,7 Hz); 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,51 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

20 El anterior éster (0,30 g, 0,57 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,08 g, 1,9 mmol) en agua (4 ml), y se dejó la mezcla en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,5 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, acetato de etilo) para producir un aceite que se trituró con hexano para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

Rendimiento: 0,25 g (86%)

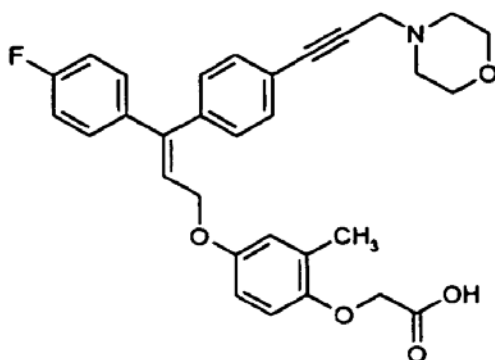
$R_F$  (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 9:1): 0,15

25 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,75 (dt, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,31 (m, 1H); 7,26 (m, 2H); 7,15 (m, 4H); 6,66 (m, 2H); 6,57 (dd, J = 8,9 y 3,0 Hz); 6,29 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 4,62 (s, 2H); 4,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H).

### Ejemplo 10

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético

30



Una disolución de 4-fluoro-1-yodobenceno (11,0 g, 50,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (90 ml) se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (0,29 g, 1,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,75 g, 1,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (9,25 g, 60,0 mmol). La disolución de reacción se desgasificó de nuevo y se añadió gota a gota alcohol propargílico (3,5 ml, 60,0 mmol) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La suspensión amarilla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se trató con salmuera (10 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta un pH de aproximadamente 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (4 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para producir un sólido marrón. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 90:10) y el sólido de color amarillo claro obtenido se cristalizó en hexano para producir 3-(4-fluorofenil)prop-2-in-1-ol como agujas de color amarillo claro.

Rendimiento: 6,2 g (83%)

P.f.: 32-33 °C (hexano)

R<sub>F</sub> (hexanos/acetato de etilo 80:20): 0,30

Se añadió metóxido de sodio (0,05 g, 0,9 mmol) a una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (20 ml, 20 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió lentamente una disolución del anterior alcohol (3,0 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se añadió acetato de etilo (5,5 ml, 60,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min más sin enfriamiento. Se añadió 1,4-diyodobenceno (6,3 g, 19,0 mmol), cloruro de cinc anhidro (1,65 g, 12,0 mmol), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-clorformo (0,42 g, 0,4 mmol); la mezcla se sometió al vacío y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de tri(2-furil)fosfina (0,37 g, 1,6 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml) y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 90:10) para producir el alcohol (*Z*)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)alílico.

Rendimiento: 3,1 g (43%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 80:20): 0,25

El anterior alcohol alílico (3,0 g, 8,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se añadió a la disolución tolueno anhidro (150 ml), (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de metilo (1,83 g, 9,3 mmol; ejemplo 2) y trifenilfosfina (2,7 g, 10,3 mmol). La mezcla se sometió al vacío y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota durante 30 min una disolución desgasificada de azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 ml, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 90:10) para producir (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite de color amarillo claro solidificante.

Rendimiento: 3,0 g (67%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 80:20): 0,55

Se disolvió (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (400 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml); se añadió trietilamina anhidra (20 ml) y una disolución de 4-propargilmorfolina (190 mg, 1,51 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). La disolución se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (23

mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,06 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el gel de sílice se lavó a fondo con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó utilizando una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo saturado con amoníaco/metanol 99:1) para producir

5

Rendimiento: 370 mg (95%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo saturado con amoníaco/metanol 99:1): 0,15

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,23-7,13 (m, 4H); 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 6,68-6,55 (m, 3H); 6,24 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79-3,75 (m, 5H); 3,54 (s, 2H); 2,68-2,56 (m, 6H); 2,25 (s, 3H).

10

A una disolución del anterior éster (370 mg, 0,718 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (5:2, 7 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (70 mg, 1,44 mmol) en agua destilada (2,5 ml), y la disolución se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con éter (50 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con hexano para producir el ácido del título como cristales marrónáceos.

15

Rendimiento: 260 mg (72%)

P.f.: 145-171 °C (amorfo)

20

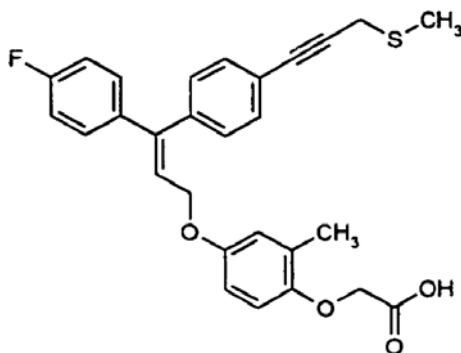
R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,25

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,25-7,14 (m, 6H); 6,72-6,69 (m, 2H); 6,61 (dm, J = 8,9 y 2,9 Hz, 2H); 6,23 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,46 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,63-3,60 (m, 4H); 3,53 (s, 2H); 2,54-2,53 (m, 4H); 2,14 (s, 3H).

25

### Ejemplo 11

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(metilsulfanil)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Se disolvió (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (400 mg, 0,75 mmol; ejemplo 10) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml); se añadió trietilamina anhidra (20 ml) y una disolución de 3-(metilsulfanil)propino (130 mg, 1,51 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). La disolución resultante se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,06 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el gel de sílice se lavó a fondo con acetato de etilo. El filtrado se evaporó al vacío, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y la disolución se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 90:10) para producir

30

35

Rendimiento: 310 mg (84%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 80:20): 0,45

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,23-7,12 (m, 4H); 7,00-6,95 (m, 2H); 6,67-

6,54 (m, 3H); 6,24 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,49 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

A una disolución del anterior éster (300 mg, 0,611 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,22 mmol) en agua destilada (2 ml). La disolución se agitó durante 60 min a temperatura ambiente y después se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se diluyó con éter (50 ml) y agua (20 ml); las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con hexano para producir el ácido del título como cristales marronáceos.

Rendimiento: 260 mg (72%)

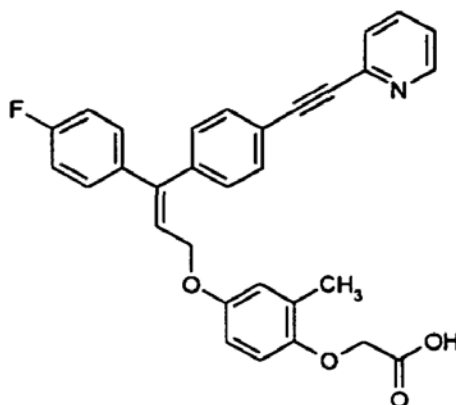
P.f.: 145-171 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,25

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,24-7,16 (m, 6H); 6,72-6,69 (m, 2H); 6,63-6,59 (m, 1H); 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,46 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,62 (s, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

### Ejemplo 12

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[(piridin-2-il)etini]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Se disolvió (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (400 mg, 0,75 mmol; ejemplo 10) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Se añadió trietilamina anhidra (20 ml) y una disolución de 2-etinilpiridina (155 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). La disolución se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche; la suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el gel de sílice se lavó a fondo con acetato de etilo. El filtrado obtenido se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó utilizando una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 90:10) para producir (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[(piridin-2-il)etini]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite naranja.

Rendimiento: 310 mg (81%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 80:20): 0,65

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,73-7,68 (m, 1H); 7,69-7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,25-7,19 (m, 5H); 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 6,69-6,56 (m, 3H); 6,26 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,51 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

A una disolución del anterior éster (300 mg, 0,591 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (5:2, 7 ml) se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,22 mmol) en agua destilada (2,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con éter (50 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con una mezcla de hexano y diclorometano (10:1, 7 ml) para producir el ácido del título como cristales grisáceos.

Rendimiento: 240 mg (82%)

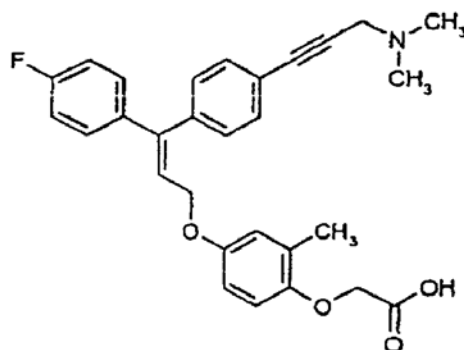
P.f.: 90-95 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,30

5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,87 (dt, J = 7,7 y 1,8 Hz, 1H); 7,69-7,65 (m, 3H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,29-7,16 (m, 6H); 6,72-6,69 (m, 2H); 6,64-6,60 (m, 1H); 6,33 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 2,14 (s, 3H).

### Ejemplo 13

Ácido (*E*)-[4-[3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]-3-(4-fluorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



10 Se disolvió (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (400 mg, 0,75 mmol; ejemplo 10) en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y trietilamina anhidra (20 ml). La disolución se desgasificó y se añadió una disolución de N,N-dimetilpropargilamina (125 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) bajo una atmósfera inerte. La disolución resultante se desgasificó una vez más, se añadió yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El gel de sílice se lavó a fondo con acetato de etilo; el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol 99:1) para producir (*E*)-[4-[3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]-3-(4-fluorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite amarillo.

20 Rendimiento: 320 mg (87%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 95:5): 0,55

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,23-7,12 (m, 4H); 7,00-6,95 (m, 2H); 6,68-6,55 (m, 3H); 6,24 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,50 (s, 2H); 2,39 (s, 6H); 2,25 (s, 3H).

25 A una disolución del anterior éster (300 mg, 0,615 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,22 mmol) en agua destilada (2 ml). La disolución se agitó durante 60 min a temperatura ambiente, se neutralizó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con éter (3 x 30 ml) y diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con una mezcla de hexanos/diclorometano (10:1, 5 ml) para producir el ácido del título como cristales amarillentos.

30 Rendimiento: 165 mg (57%)

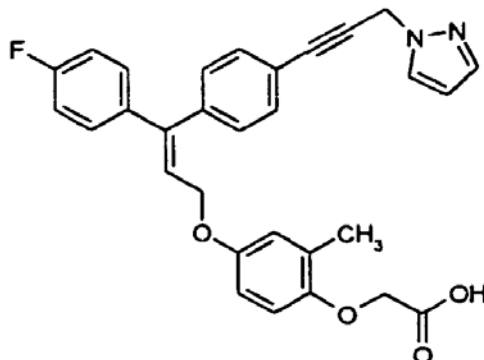
P.f.: 115-143 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,10

35 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,27-7,14 (m, 6H); 6,70-6,68 (m, 2H); 6,62-6,58 (m, 1H); 6,23 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,46 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,26 (s, 6H); 2,13 (s, 3H).

### Ejemplo 14

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Se disolvió (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (400 mg, 0,75 mmol; ejemplo 10) en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y trietilamina anhidra (20 ml). La disolución se desgasificó y se añadió una disolución de 1-propargilpirazol (160 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) bajo una atmósfera inerte. La disolución resultante se desgasificó, se añadió yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El gel de sílice se lavó a fondo con acetato de etilo; el filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 80:20) para producir (*E*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite naranja.

Rendimiento: 270 mg (70%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 95:5): 0,55

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,22-7,14 (m, 4H); 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 6,67-6,54 (m, 3H); 6,32 (t, J = 2,1 Hz, 1H); 6,25 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

A una disolución del anterior éster (250 mg, 0,615 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,22 mmol) en agua destilada (2 ml). La disolución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con éter (30 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con una mezcla de hexano/diclorometano (10:1, 5 ml) para producir el ácido del título como cristales amarillentos.

Rendimiento: 130 mg (53%)

P.f.: 35-56 °C (amorfo)

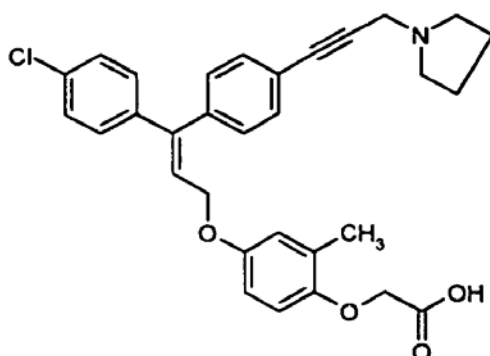
R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,20

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,54-7,51 (m, 3H); 7,26-7,13 (m, 6H); 6,72-6,69 (m, 2H); 6,60 (dd, J = 8,8 y 2,9 Hz, 1H); 6,28-6,23 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,45 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 2,13 (s, 3H).

### Ejemplo 15

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético





Una disolución de 1-cloro-4-yodobenceno (23,9 g, 100,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (570 mg, 3,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,4 g, 3,0 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (18,2 g, 120,0 mmol). La disolución de reacción se desgasificó de nuevo y se añadió alcohol propargílico (6,7 g, 120,0 mmol) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó (inicialmente con enfriamiento con agua helada) durante 24 h, después se trató con agua (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (4 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para producir un sólido marrón. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo), produciendo 3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol.

10 Rendimiento: 8,35 g (50%)

P.f.: 75,5-77,5 °C (hexano)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 90:10): 0,10

Se añadió metóxido de sodio (0,05 g, 0,9 mmol) a una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (20 ml, 20 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió lentamente una disolución del anterior alcohol (3,35 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió acetato de etilo (3,3 ml, 34 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 20 min sin enfriamiento. Se añadieron 1,4-diyodobenceno (6,6 g, 20 mmol), cloruro de cinc anhidro (1,64 g, 12 mmol), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (0,41 g, 0,4 mmol) y tri(2-furil)fosfina (0,37 g, 1,6 mmol); la mezcla se sometió al vacío y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h, y después se enfrió. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La suspensión de la reacción se diluyó con éter (150 ml), y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y la fase sólida se lavó a fondo con éter. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno-cloroformo), produciendo el alcohol (*Z*)-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]alílico como un sólido de color marrón claro.

25 Rendimiento: 3,5 g (49%)

P.f.: 79-84 °C

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/éter 2:1): 0,40

30 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,22 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 4,20 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 1,55 (s, 1H).

El anterior alcohol alílico (3,45 g, 9,7 mmol), (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de metilo (1,96 g, 10 mmol; ejemplo 2) y trifenilfosfina (2,9 g, 11 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno anhidro (50 ml) y tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,3 g, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno), produciendo (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un sólido.

35 Rendimiento: 3,1 g (58%)

P.f.: 89-92 °C

40 R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo): 0,55

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,26 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,16 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 6,68 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 6,63 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 6,57 (dd,  $J = 8,7$  y  $2,7$  Hz); 6,29 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,48 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

5 Se añadió N-propargilpirrolidina (300 mg, 2,75 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (500 mg, 0,91 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (96 mg, 0,083 mmol) y yoduro de cobre(I) (27,6 mg, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con benceno (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno-cloroformo/éter 2:1) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

Rendimiento: 350 mg (73%)

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/etanol 9:1): 0,35

15 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,25 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,16 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,12 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 6,66 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 6,56 (dd,  $J = 8,7$  y  $3,0$  Hz); 6,27 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 2,71 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 1,85 (m, 4H).

20 El anterior éster (0,31 g, 0,585 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,08 g, 1,9 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05) para producir un aceite que se trituró con hexano para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

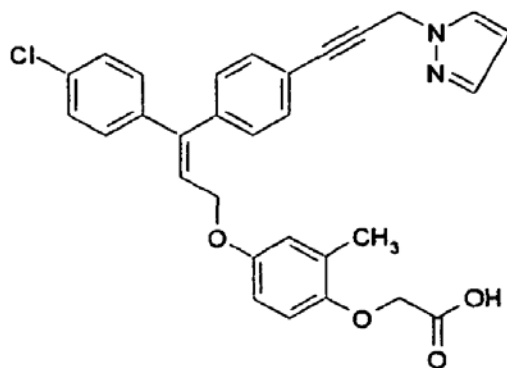
25 Rendimiento: 0,28 g (93%)

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,05

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,43 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,25 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,15 (m, 4H); 6,64 (m, 2H); 6,46 (d, 1H); 6,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,41 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 4,06 (s, 2H); 3,25 (sa, 4H); 2,24 (s, 3H); 2,01 (sa, 4H).

### 30 Ejemplo 16

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



35 Se añadió 1-propargilpirazol (500 mg, 4,7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (680 mg, 1,24 mmol; ejemplo 15) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (10 ml). La disolución se enfrió, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (118 mg, 0,1 mmol) y yoduro de cobre(I) (38 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se diluyó con benceno (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno-cloroformo/éter 2:1) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

40 Rendimiento: 610 mg (93%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 9:1): 0,75

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,16 (m, 4H); 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,8 Hz, 1H); 6,29 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

5 El anterior éster (0,61 g, 1,16 mmol) se disolvió en etanol (50 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,09 g, 2,14 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml), la disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo/éter 2:1) para producir un aceite que se trituró con hexano para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

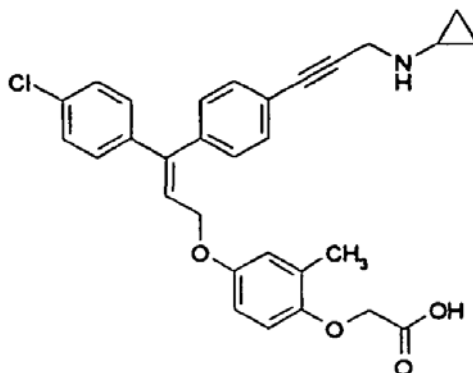
Rendimiento: 0,40 g (67%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 90:10): 0,25

15 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,69 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,15 (m, 4H); 6,66 (d, 2H); 6,56 (d, 1H); 6,30 (m, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,47 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H).

### Ejemplo 33

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(*N*-ciclopropilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



20 Se añadió *N*-ciclopropil-*N*-(prop-2-ynil)amina (105 mg, 1,103 mmol) a una disolución de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (336 mg, 0,613 mmol); preparado como se describe en el ejemplo 7) en una mezcla de tetrahydrofurano (5 ml) y trietilamina (5 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 7:3) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(*N*-ciclopropilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite.

Rendimiento: 205 mg (65%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 1:1): 0,15

30 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,27-7,11 (m, 6H); 6,69-6,54 (m, 3H); 6,27 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,50 (m, 4H).

35 A una disolución del anterior éster (200 mg, 0,388 mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano/metanol (1:1, 6 ml), se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (24,4 mg, 0,58 mmol) en agua destilada (0,5 ml). La disolución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió ácido acético glacial (0,08 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min más. La disolución se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 20 ml) produciendo el ácido del título.

Rendimiento: 120 mg (62%)

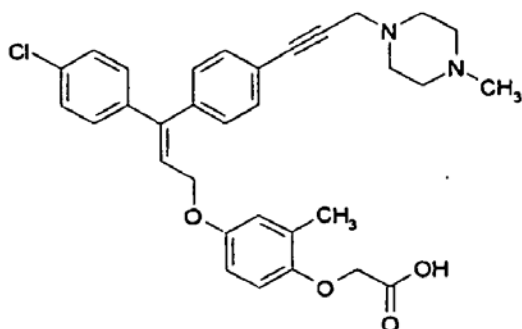
P.f.: 92-95 °C

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 4:1): 0,15

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> + AcOH-d<sub>4</sub>): 7,46-7,12 (m, 8H); 6,67-6,49 (m, 3H); 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,46 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,11 (s, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,07 (m, 1H); 1,08 (m, 2H); 0,83 (s, 2H).

## 5 Ejemplo 44

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1-metil-4-propargilpiperazina (380 mg, 2,75 mmol) a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (450 mg, 0,82 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 7) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (85 mg, 0,073 mmol) y yoduro de cobre(I) (22 mg, 0,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluyó con benceno (100 ml), y se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno/etanol 1:0-1:2) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

Rendimiento: 360 mg (80%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 5:1): 0,45

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,4 Hz, 1H); 6,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,56 (s, 2H); 2,77 (sa, 4H); 2,64 (sa, 4H); 2,38 (s, 6H); 2,25 (s, 3H).

El anterior éster (0,36 g, 0,658 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,10 g, 2,38 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,25 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 20 ml) para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

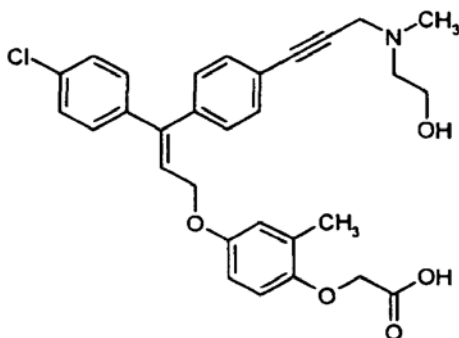
Rendimiento: 0,30 g (86%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,10

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,27 (m, 2H); 4,41 (m, 4H); 3,61 (s, 2H); 3,10 (sa, 4H); 2,88 (s, 4H); 2,61 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

## Ejemplo 45

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-[N-(2-hidroxiethyl)-N-metilamino]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Se añadió N-(2-hidroxiethyl)-N-propargilmetilamina (300 mg, 2,65 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (450 mg, 0,82 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 7) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (85 mg, 0,073 mmol) y yoduro de cobre(I) (22 mg, 0,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se disolvió en benceno (100 ml), se decantó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno/acetato de etilo 1:0-0:1) para producir (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3-[N-(2-hidroxiethyl)-N-metilamino]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

Rendimiento: 360 mg (82%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 5:1): 0,50

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,7 Hz, 1H); 6,29 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,97 (sa, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,75 (sa, 2H); 2,87 (sa, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,09 (s, 1H).

El anterior éster (0,36 g, 0,674 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,10 g, 2,38 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,25 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (Fluka 60, acetato de etilo/metanol 9:1-1:1) y el producto bruto se trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

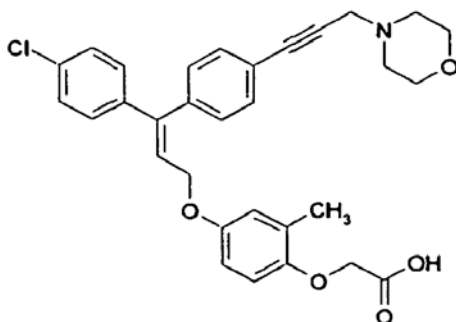
Rendimiento: 0,22 g (63%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,10

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> y CD<sub>3</sub>COOD, δ<sub>H</sub>): 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,18 (m, 4H); 6,66 (m, 2H); 6,56 (dd, J = 1,7 y 8,7 Hz, 1H); 6,34 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 3,43 (s, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,06 (s, 1H).

### Ejemplo 46

Ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Se añadió 4-propargilmorfolina (320 mg, 2,4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (450 mg, 0,82 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 7) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (85 mg, 0,073 mmol) y yoduro de cobre(I) (22 mg, 0,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se diluyó con benceno (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno/acetato de etilo

1:0-0:1) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo contaminado con aproximadamente 20% de 1,6-bis(morfolin-4-il)-2,4-hexadiino.

Rendimiento: 500 mg (89% calculado sobre el éster puro)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 9:1): 0,65

- 5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,7 Hz, 1H); 6,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (m, 4H); 3,53 (s, 2H); 2,66 (m, 4H); 2,25 (s, 3H).

- 10 La anterior mezcla (0,47 g, 0,688 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,10 g, 2,38 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,25 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (Fluka 60, cloroformo/etanol 20:1-1:1) que produjo el compuesto del título insuficientemente puro que después se purificó utilizando una HPLC preparativa sobre una columna en fase inversa (gradiente de elución de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo). Esto produjo el compuesto del título puro como un sólido amorfo.

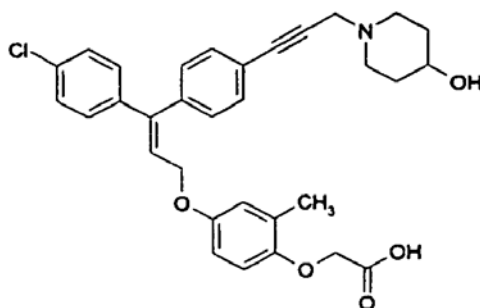
Rendimiento: 0,16 g (44%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,15

- 20 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (m, 4H); 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 2,7 y 8,7 Hz, 1H); 6,29 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,52 (s, 2H); 4,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,86 (sa, 4H); 3,80 (s, 2H); 2,99 (s, 4H); 2,24 (s, 3H).

### Ejemplo 47

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



- 25 Se añadió 4-hidroxi-1-propargilpiperidina (280 mg, 2,01 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (450 mg, 0,82 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 7) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (85 mg, 0,073 mmol) y yoduro de cobre(I) (22 mg, 0,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se diluyó con benceno (100 ml), se decantó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno/metanol 10:0-4:6) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

Rendimiento: 390 mg (85%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 5:1): 0,45

- 35 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz, 1H); 6,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 4H); 3,57 (s, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,70 (m, 2H).

- 40 El anterior éster (0,39 g, 0,696 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,10 g, 2,38 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,25 ml) y se extrajo con

cloroformo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

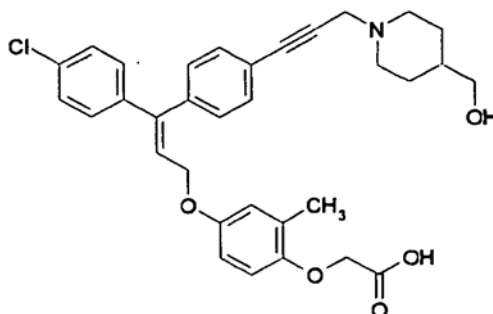
Rendimiento: 0,34 g (89%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,30

- 5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz, 1H); 6,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (m, 4H); 3,57 (s, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,70 (m, 2H).

#### Ejemplo 49

- 10 Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



- 15 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió (1-propargilpiperidin-4-il)metanol (122 mg, 0,8 mmol) y diisopropilamina (370 mg, 0,56 mmol) a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (220 mg, 0,4 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 7) en tetrahidrofurano (15 ml). Después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 0,042 mmol) y yoduro de cobre(I) (15 mg, 0,075 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y después se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El lecho corto se lavó a fondo con acetato de etilo (4 x 20 ml) y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo/metanol 95:5) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.
- 20

Rendimiento: 210 mg (91%)

R<sub>F</sub> (cloroformo/metanol 85:15): 0,55

- 25 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,27-7,24 (m, solapado); 7,19-7,12 (m, 4H); 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,9 y 2,8 Hz, 1H); 6,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,07 (d, J = 11,3 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 11,8 Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,82 (d, J = 11,9 Hz, 2H); 1,47-1,38 (m, 3H).

- 30 El anterior éster (210 mg, 0,37 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (36 mg, 0,73 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta un pH de aproximadamente 6. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y después se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 10 ml) para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

- 35 Rendimiento: 95 mg (46%)

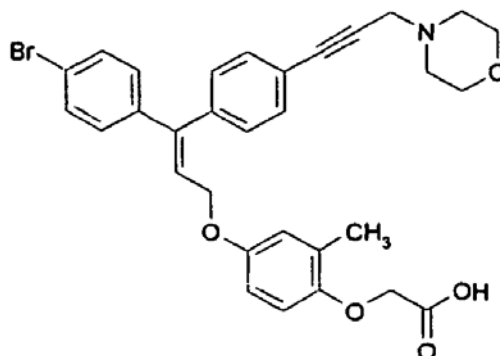
P.f.: 94-104 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 80:20): 0,10

- 40 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,17-7,12 (m, 4H); 6,64-6,53 (m, 3H); 6,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 4,51 (sa, 2H); 4,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 2,88-2,84 (m, 2H); 2,21-2,17 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,64-1,60 (m, 2H); 1,17-1,01 (m, 3H).

**Ejemplo 61**

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



5 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió N-propargilmorfolina (190 mg, 1,52 mmol) y diisopropilamina (360 mg, 3,56 mmol) a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-yodofenil)-3-(4-bromofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (445 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 0,042 mmol) y yoduro de cobre(I) (15 mg, 0,078 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y después se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, el lecho corto se lavó con acetato de etilo (4 x 15 ml) y los filtrados orgánicos reunidos se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol 98:2) para producir (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato.

Rendimiento: 350 mg (79%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 95:5): 0,55

15 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,14-7,09 (m, 4H); 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,8 Hz, 1H); 6,29 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,79-3,78 (m, 7H); 3,54 (s, 2H); 2,68-2,65 (m, 3H); 2,25 (s, 3H).

20 Una disolución del anterior éster (0,35 g, 0,59 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,22 mmol) en agua destilada (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M hasta un pH de aproximadamente 6 y después se diluyó con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (4 x 15 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol/ácido acético 95:5:1) produciendo un aceite que se trituró con hexanos (2 x 7 ml) para producir el compuesto del título como un sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 0,210 g (67%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,15

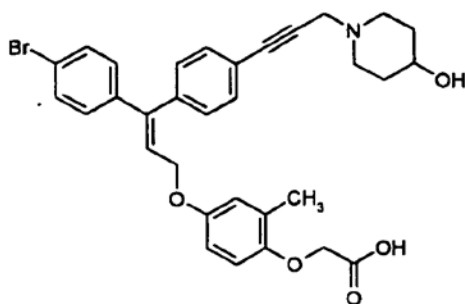
P.f.: 132-149 °C

30 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,53-7,48 (m, 4H); 7,19-7,13 (m, 4H); 6,68-6,58 (m, 3H); 6,34 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,60 (sa, 4H); 3,52 (s, 2H); -2,50 (m, solapado); 2,12 (s, 3H).

**Ejemplo 62**

Ácido (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético





5 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 4-hidroxi-1-propargilpiperidina (210 mg, 1,50 mmol) y diisopropilamina (360 mg, 3,56 mmol) a una disolución desgasificada de (*Z*)-[4-[3-(4-yodofenil)-3-(4-bromofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (445 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 0,042 mmol) y yoduro de cobre(I) (15 mg, 0,078 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, el lecho corto se lavó con acetato de etilo (4 x 15 ml) y los filtrados orgánicos reunidos se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol 95:5) para producir (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato.

10 Rendimiento: 110 mg (24%)

$R_F$  (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 95:5): 0,20

15 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,14-7,09 (m, 4H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,9 y 2,9 Hz, 1H); 6,29 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 2,93-2,88 (m, 2H); 2,49-2,42 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,97-1,95 (m, 2H); 1,73-1,62 (m, 3H).

20 Una disolución del anterior éster (0,11 g, 0,18 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0,40 mmol) en agua destilada (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M hasta un pH de aproximadamente 6 y después se diluyó con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 5 ml) para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo amorfo.

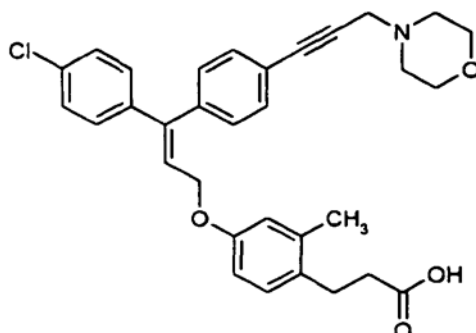
Rendimiento: 0,050 g (46%)

25  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 85:15): 0,20

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,53-7,47 (m, 4H); 7,18-7,13 (m, 4H); 6,70-6,67 (m, 2H); 6,59 (dd, J = 8,6 y 2,5 Hz, 1H); 6,34 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,62-3,59 (m, 4H); 3,52 (s, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,88-1,86 (m, 5H).

### Ejemplo 63

30 Ácido (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico



Una mezcla de 4-hidroxi-2-metilacetofenona (13,8 g, 91,8 mmol), cloruro de bencilo (12,7 g, 100 mmol), carbonato de potasio (13,8 g, 100 ml) y 2-butanona (100 ml) se sometió a reflujo con agitación durante 10 h, se filtró y se evaporó

al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno) para producir 4-benciloxi-2-metilacetofenona.

Rendimiento: 16,7 g (76%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo): 0,40

5 P.f.: 51-53 °C

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,39 (m, 5H); 6,81 (m, 2H); 5,09 (s, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,53 (s, 3H).

10 Se disolvió carbonato de dietilo (19,5 g, 165 mmol) en éter (100 ml) y se añadió cuidadosamente una suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite (8,0 g, 167 mmol). Se añadió una disolución de la anterior acetofenona (16,7 g, 69,3 mmol) en benceno (100 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió sobre hielo con ácido clorhídrico concentrado (50 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno/cloroformo 1:1) para producir 4-benciloxi-2-metilbenzoilacetato de etilo.

Rendimiento: 16,1 g (74%)

15 P.f.: 59-60 °C

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,39 (m, 5H); 6,82 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,91 (s, 2H); 2,57 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20 Se añadió paladio al 5% sobre carbono (4,0 g) a una disolución del anterior cetoéster (10,4 g, 33,3 mmol) en acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la filtración del catalizador, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Fluka 60, cloroformo/acetato de etilo 1:1) para producir 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)propionato de etilo.

Rendimiento: 6,15 g (89%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo): 0,10

25 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 2,5 y 8,1 Hz, 1H); 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,86 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,54 (t, J = 8,4 Hz, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

30 El anterior éster (0,60 g, 2,88 mmol), alcohol (*Z*)-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]alílico (0,78 g, 2,2 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 7) y trifenilfosfina (0,80 g, 3,05 mmol) se disolvieron en una mezcla de tolueno anhidro (10 ml) y tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,70 g, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante 24 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno) para producir (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenil)]aliloxi]-2-metilfenil]propionato de etilo como una masa sólida.

35 Rendimiento: 0,85 g (69%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, benceno): 0,30

40 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 8,3 y 2,4 Hz, 1H); 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,50 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,86 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

45 Se añadió 4-propargilmorfolina (400 mg, 3,2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución desgasificada del anterior éster (410 mg, 0,78 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (8 ml). La disolución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (90 mg, 0,078 mmol) y yoduro de cobre(I) (22 mg, 0,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con benceno (100 ml), se decantó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno/acetato de etilo 10:1-4:6) para producir (*E*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propionato de etilo.

Rendimiento: 350 mg (86%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 5:1): 0,65

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,16 (m, 4H); 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,59 (dd, J = 8,3 y 2,5 Hz, 1H); 6,29 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,52 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,78 (m, 4H); 3,53 (s, 2H); 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,66 (m, 4H); 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,1, 3H).

El anterior éster (0,35 g, 0,627 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,10 g, 2,38 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 24 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido acético (0,25 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La disolución orgánica se secó con carbonato de potasio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amorfo.

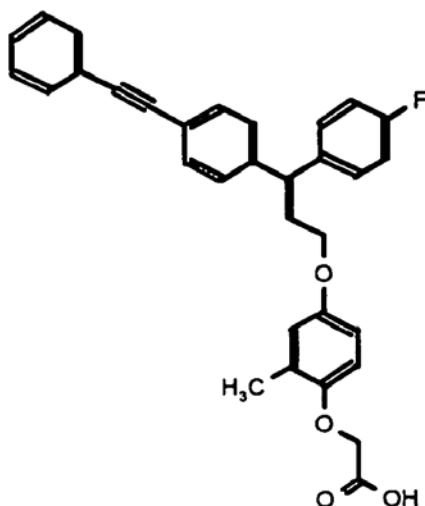
Rendimiento: 0,26 g (78%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol/amoniaco 1:1:0,05): 0,50

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 7,15 (t, 4H); 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,59 (dd, J = 8,1 y 2,5 Hz, 1H); 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,79 (sa, 4H); 3,57 (s, 2H); 2,87 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,72 (sa, 4H); 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,26 (s, 3H).

### Ejemplo 64

Ácido {4-[(Z)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinilfenil)aliloxi]-2-metilfenoxi}acético



A una disolución de sodio (0,42 g, 18,4 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió fosonoacetato de trietilo (4,12 g, 18,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A la mezcla se le añadió (4-fluorofenil)-(4-feniletinilfenil)metanona (3,94 g, 13,12 mmol) y se sometió a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío y se purificó mediante procedimientos de HPLC preparativa para producir ambos isómeros. El éster etílico del ácido (E)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinilfenil)acrílico se aisló en forma de un aceite con un rendimiento de 308 mg (6,3%).

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,60-6,95 (m, 13H); 6,30 (s, 1H); 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

El éster etílico del ácido (Z)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinilfenil)acrílico se aisló en forma de un sólido con un rendimiento de 323 mg (6,7%).

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,55-7,05 (m, 13H); 6,40 (s, 1H); 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (4 ml, 4 mmol) se añadió gota a gota a una disolución enfriada (0 °C) del anterior (Z)-éster (0,323 g, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml). La reacción se agitó a la temperatura durante 4 hr. Después se añadió a la mezcla cloruro de amonio saturado (30 ml) después de 30 min DCM (150 ml) y medio Hyflo Super Cell (15 g), tras lo cual se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y después se evaporó al vacío. El producto bruto se suspendió en DCM (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó

mediante ISCO Combiflash 16 (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 85:15) para producir (Z)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinilfenil)prop-2-en-1-ol.

Rendimiento: 100 mg (34%)

5 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,55-7,05 (m, 13H); 6,29 (t,  $J = 6,78$  Hz, 1H); 4,12 (d,  $J = 6,78$  Hz, 2H).

A una disolución del anterior alcohol (100 mg, 0,305 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se le añadió tributilfosfina (0,11 ml, 0,61 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (153 mg, 0,61 mmol) y, después de 10 min, éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acético (65 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0 °C y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió gel de sílice Fluka 60 (10 g) y la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO Combiflash 16 (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 85:15) para producir el éster metílico del ácido {4-[(Z)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinilfenil)aliloxi]-2-metilfenoxi}acético como un aceite.

Rendimiento: 102 mg (66%)

15 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,58-7,15 (m, 13H); 6,70-6,55 (m, 3H); 6,35 (t,  $J = 6,78$  Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,50 (d,  $J = 6,78$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

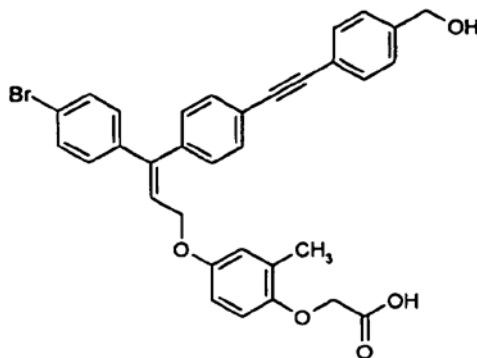
A una disolución del anterior éster (102 mg, 0,201 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió NaOH 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas, se evaporó al vacío y se añadió agua (10 ml) y DCM (50 ml) y HCl 1 N (3 ml). La fase de DCM se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

Rendimiento: 96 mg (97%)

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,55-7,05 (m, 13H); 6,70-6,55 (m, 3H); 6,35 (t,  $J = 6,78$  Hz, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,51 (d,  $J = 6,78$  Hz, 2H); 2,25 (s, 3H).

### Ejemplo 70

25 Ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[4-(hidroximetil)feniletinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



30 Se añadió (4-etinilfenil)metanol (200 mg, 1,51 mmol) y diisopropilamina (360 mg, 3,56 mmol) a una disolución de (Z)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (445 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml). La disolución se desgaseificó y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 0,042 mmol) y yoduro de cobre(I) (15 mg, 0,078 mmol). La disolución de reacción se desgaseificó de nuevo y después se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice; el lecho corto se lavó a fondo con acetato de etilo (4 x 20 ml) y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol 98:2) para producir (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[4-(hidroximetil)feniletinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo.

35 Rendimiento: 350 mg (78%)

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/metanol 95:5): 0,40

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,57-7,53 (m, 4H); 7,42 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,36 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,12 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,67 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 6,57 (dd,  $J = 8,9$  y

2,8 Hz, 1H); 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

Una disolución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,22 mmol) en agua destilada (2 ml) se añadió a una disolución del anterior éster (350 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml). La disolución se agitó durante 2 h y después se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta un pH de aproximadamente 4. La disolución se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml); las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol/ácido acético 98:8:0,5) para producir un aceite que se trituró con hexanos (2 x 15 ml) para producir el ácido del título como un sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 110 mg (32%)

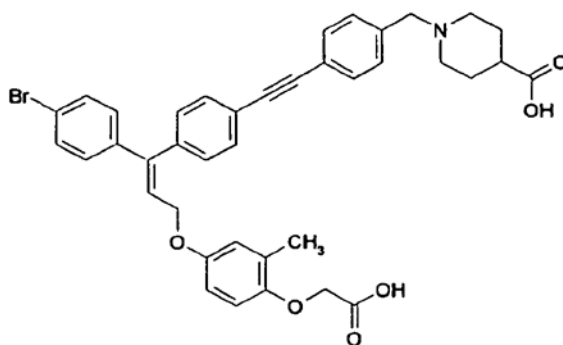
P.f.: 125-133 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol/ácido acético 98:2:0,5): 0,50

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,55-7,51 (m, 4H); 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,61 (dd, J = 8,6 y 2,7 Hz, 1H); 6,37 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 2,13 (s, 3H).

### Ejemplo 71

Ácido (*E*)-1-[4-[4-[1-(4-bromofenil)-3-[4-(carboximetoxi)-3-metilfenoxi]propenil]feniletinil]bencil]piperidin-4-carboxílico



Se añadió 1-etinilpiperidin-4-carboxilato de etilo (260 mg, 1,43 mmol) y diisopropilamina (340 mg, 3,36 mmol) a una disolución de (*Z*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-yodofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo (420 mg, 0,70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml). La disolución se desgasificó y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 0,042 mmol) y yoduro de cobre(I) (15 mg, 0,078 mmol). La disolución de reacción se desgasificó de nuevo y después se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice; el lecho corto se lavó a fondo con acetato de etilo (4 x 20 ml) y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol 99:1) para producir (*E*)-1-[4-[4-[1-(4-bromofenil)-3-[4-(carboximetoxi)-3-metilfenoxi]propenil]feniletinil]bencil]piperidin-4-carboxilato de metilo.

Rendimiento: 440 mg (96%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 95:5): 0,85

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,48-7,42 (m, 4H); 7,16-7,11 (m, 4H); 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,8 y 2,8 Hz, 1H); 6,30 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,00-2,97 (m, 2H); 2,40-2,29 (m, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,02-1,97 (m, 2H); 1,91-1,81 (m, 2H); 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Una disolución de hidróxido de litio monohidrato (135 mg, 2,75 mmol) en agua destilada (3 ml) se añadió a una disolución del anterior éster (440 mg, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml). La disolución se agitó durante 4 h y después se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta un pH de aproximadamente 4. La disolución se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (15 ml); las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 7 ml) para producir el ácido del título como un sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 120 mg (29%)

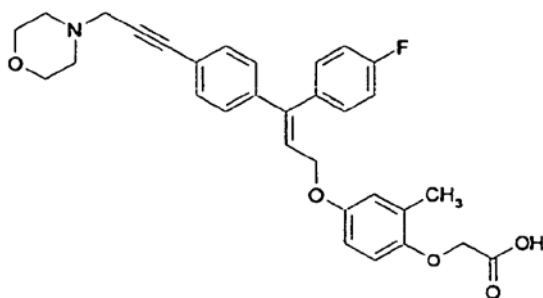
P.f.: 101-120 °C (amorfo)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 80:20): 0,05

5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,19-7,14 (m, 4H); 6,72-6,69 (m, 2H); 6,60 (dd, J = 8,8 y 2,7 Hz, 1H); 6,36 (t, J = 6,5 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,46 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,53 (s, 2H); 2,85-2,82 (m, 2H); 2,30-2,19 (m, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,86-1,81 (m, 2H); 1,63-1,51 (m, 2H).

### Ejemplo 72

Ácido (Z)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



10 Se añadió metóxido de sodio (10 mg, 0,185 mmol) a una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (3,8 ml, 3,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una disolución de 3-(4-bromofenil)prop-2-in-1-ol (800 mg, 3,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a lo largo de 20 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h; se añadió acetato de etilo seco (1,2 ml, 11,8 mmol) y la mezcla entera se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Se añadió una disolución desgasificada de 1-fluoro-4-yodobenceno (1 g, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml), cloruro de cinc anhidro (310 mg, 2,27 mmol), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (79 mg, 0,076 mmol) y tri(2-furil)fosfina (97 mg, 0,418 mmol); la mezcla se desgasificó y después se calentó a 60 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió metanol anhidro (1,9 ml) y la mezcla se agitó durante 60 min más. La suspensión resultante se diluyó con éter (20 ml) y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,1 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el lecho corto se lavó a fondo con éter (500 ml). Los filtrados reunidos se evaporaron al vacío y el residuo se separó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 4:1-2:1), produciendo (E)-[3-(4-bromofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-2-ol como un aceite.

Rendimiento: 260 mg (22%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 2:1): 0,25

25 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,15-7,04 (m, 6H); 6,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 4,21 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

30 Se disolvió el anterior alcohol alílico (260 mg, 0,847 mmol), (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de metilo (183 mg, 0,933 mmol) y trifetilfosfina (267 mg, 1,02 mmol) en una mezcla de tolueno anhidro (15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La disolución se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota una disolución desgasificada de azodicarboxilato de diisopropilo (0,2 ml, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) durante 10 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente con el baño y después se agitó durante 18 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, y el residuo se separó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 9:1), produciendo (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-fluorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un sólido amarillo.

35 Rendimiento: 278 mg (68%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 2:1): 0,50

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16-7,03 (m, 6H); 6,65 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,54 (dd, J = 8,9 y 2,9 Hz, 1H); 6,26 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,45 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

40 En una atmósfera de nitrógeno se disolvió el anterior derivado de bromo (278 mg, 0,573 mmol) y N-propargilmorfolina (115 mg, 0,920 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml). La disolución se desgasificó y después

se añadió yoduro de cobre(I) (7 mg, 0,037 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (15 mg, 0,029 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml, 0,742 mml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 18 h, se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/metanol 98:2), produciendo (*Z*)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite marrónáceo.

Rendimiento: 218 mg (72%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol 95:5): 0,30

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,19-7,05 (m, 6H); 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,9 y 2,7 Hz, 1H); 6,32 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,78 (m, 4H (solapado)); 3,51 (s, 2H); 2,64 (m, 4H); 2,25 (s, 3H).

A una disolución del anterior éster (218 mg, 0,412 mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano/metanol (5:1, 6 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (52 mg, 1,24 mmol) en agua destilada (1 ml) con enfriamiento (0 °C). La disolución se agitó durante 1,5 h con enfriamiento, se añadió ácido acético (0,071 ml, 1,24 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min más. La disolución se diluyó con cloroformo (40 ml) y agua (30 ml); las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 5 ml) produciendo el ácido del título como un sólido blanco.

Rendimiento: 120 mg (57%)

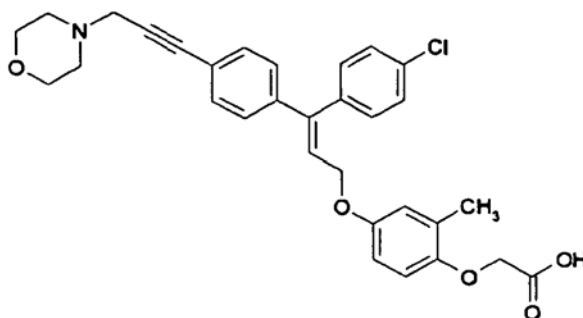
P.f.: 144-149 °C

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol 90:10): 0,20

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 16-7,04 (m, 6H); 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,42 (dd, J = 9,0 y 2,8 Hz, 1H); 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,43 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,63 (s, 2H); 2,83 (m, 4H); 2,24 (s, 3H).

#### Ejemplo 74

Ácido (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético



Una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano (7,9 ml, 7,9 mmol) se añadió a metóxido de sodio (21 mg, 0,396 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de 3-(4-bromofenil)prop-2-in-1-ol (1,67 g, 7,91 mmol) en tetrahydrofurano seco (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h, se añadió acetato de etilo seco (2,4 ml, 15,8 mmol) y la mezcla completa se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una disolución desgasificada de 1-cloro-4-yodobenceno (1,89 g, 7,91 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (12 ml), cloruro de cinc anhidro (0,65 g, 4,77 mmol), complejo de tris(dibencilidena)paladio-cloroformo (0,165 g, 0,16 mmol) y tri(2-furil)fosfina (0,184 g, 0,791 mmol), la mezcla se desgasificó y se agitó a 65 °C durante 22 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió, se añadió metanol (3,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se diluyó con éter (40 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el lecho corto se lavó a fondo con éter (80 ml), el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, diclorometano/acetato de etilo 20:1) para producir (*E*)-3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ol como un aceite amarillo, que solidificó en la nevera.

Rendimiento: 0,540 g (21%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano 20:1): 0,20

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,7, 2H); 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,25 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 4,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

El anterior alcohol alílico (0,28 g, 0,865 mmol), (4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de metilo (0,187 g, 0,952 mmol) y trifetilfosfina (0,261 g, 0,995 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno anhidro (3 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota una disolución desgasificada de azodicarboxilato de diisopropilo (0,196 ml, 0,995 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, hexanos/acetato de etilo 6:1), produciendo (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato como un aceite amarillo.

Rendimiento: 270 mg (62%)

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/acetato de etilo 6:1): 0,50

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,7, 2H); 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,8 Hz, 1H); 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

A una disolución desgasificada del anterior éster (270 mg, 0,538 mmol), N-propargilmorfolina (101 mg, 0,807 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,322 ml, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (15 mg, 0,03 mmol) y yoduro de cobre(I) (8 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 20 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice Fluka 60, cloroformo/metanol 100:0-98:2) para producir (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acetato de metilo como un aceite amarillo.

Rendimiento: 200 mg (68%)

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/metanol 95:5): 0,30

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,8 y 2,8 Hz, 1H); 6,33 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,77 (m, 7H); 3,51 (s, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,25 (s, 3H).

El anterior éster (200 mg, 0,37 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (4 ml), y se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (35 mg, 0,83 mmol) en agua destilada (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche y después se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (45 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter (3 x 30 ml), las capas orgánicas reunidas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con hexanos (2 x 10 ml) para producir el ácido del título como un polvo amarillento.

Rendimiento: 120 mg (62%)

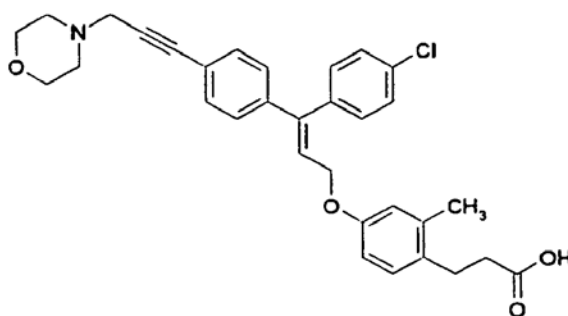
P.f.: 92-95 °C

$R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , cloroformo/metanol 4:1): 0,50

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7,38 (d, J = 4,7 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,3 Hz); 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,68-6,64 (m, 2H, solapado); 6,56 (dd, J = 8,8 y 2,7 Hz, 1H); 6,33 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,84 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 3,71 (s, 2H); 2,89 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 2,25 (s, 3H).

#### Ejemplo 76

Ácido (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico





Se disolvió 4-hidroxi-2-metilfenilpropionato de etilo (0,21 g, 1,0 mmol), alcohol (*E*)-[3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)]alílico (0,26 g, 0,80 mmol) y trifenilfosfina (0,29 g, 1,1 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno anhidro (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,25 g, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 semana. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, benceno), produciendo (*E*)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)]aliloxi]-2-metilfenil]propionato de etilo.

Rendimiento: 0,28 g (68%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, benceno): 0,30

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,12 (t, 4H); 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,61 (dd, J = 8,3 y 2,5 Hz, 1H); 6,31 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,86 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 4-propargilmorfolina (550 mg, 4,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (40 mg, 0,057 mmol) y acetato de cobre(II) (7 mg, 0,038 mmol) a una disolución desgasificada del anterior éster (280 mg, 0,55 mmol) en trietilamina (30 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 8 h, se diluyó con benceno (100 ml), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice Fluka 60, cloroformo/metanol 9:1) para producir (*Z*)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propionato de etilo.

Rendimiento: 0,20 g (66%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/etanol 5:1): 0,65

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,36 (t, 4H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 8,3 y 2,5 Hz, 1H); 6,34 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,77 (ta, 4H); 3,51 (s, 2H); 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,64 (ta, 4H); 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

El anterior éster (0,20 g, 0,358 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,06 g, 1,43 mmol) en agua (2 ml), y la mezcla se dejó en reposo durante 48 h. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con éter (10 ml). El extracto etéreo se rechazó, la capa acuosa se acidificó con ácido acético (0,5 ml) y el compuesto del título separado se separó mediante filtración y se secó al aire.

Rendimiento: 0,15 g (79%)

R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, cloroformo/metanol 3:1): 0,80

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7,34 (t, 4H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,34 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,78 (ta, 4H); 3,54 (s, 2H); 2,87 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,69 (ta, 4H); 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H).

### 35 **Procedimientos farmacológicos**

#### **Actividad de activación de PPARδ in vitro**

El ensayo de transactivación transitoria de PPAR se basa en la transfección transitoria en células HEK293 humanas de dos plásmidos que codifican una proteína de ensayo quimérica y una proteína indicadora, respectivamente. La proteína de ensayo quimérica es una fusión del dominio de unión a ADN (DBD) del factor de transcripción GAL4 de levaduras, al dominio de unión al ligando (LBD) de las proteínas de PPAR humanas. El resto PPAR-LBD aloja, además del bolsillo de unión al ligando, el dominio de activación nativo (función activadora 2 = FA2) que permite a la proteína de fusión actuar como un factor de transcripción dependiente del ligando de PPAR. El DBD de GAL4 dirige a la proteína quimérica para que se una sólo a potenciadores de Gal4 (que no existen en células HEK293). El plásmido indicador contiene un potenciador de Gal4 que conduce la expresión de la proteína luciferasa de luciérnaga. Después de la transfección, las células HEK293 expresan la proteína de fusión GAL4-DBD-PPAR-LBD. La proteína de fusión, a su vez, se unirá al potenciador de Gal4 que controla la expresión de luciferasa, y no lo hará en ausencia de ligando. Tras la adición a las células de un ligando de PPAR se producirá la proteína luciferasa en cantidades correspondientes a la activación de la proteína de PPAR. La cantidad de proteína luciferasa se mide por la emisión de luz después de la adición del sustrato apropiado.

#### 50 Cultivo celular y transfección

Las células HEK293 se cultivaron en DMEM + FCS al 10%. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos el día antes de la transfección para producir una confluencia de 50-80% en la transfección. Se trasfectó un total de 0,8 µg de ADN que contenía 0,64 µg de pM1 $\alpha/\gamma$ LBD, 0,1 µg de pCMV $\beta$ Gal, 0,08 µg de pGL2(GAL4)<sub>5</sub> y 0,02 µg de pADVANTAGE por pocillo utilizando el reactivo de transfección FuGene según las instrucciones del fabricante (Roche). Se dejó que las células expresasen proteínas durante 48 h, seguido de la adición del compuesto.

Plásmidos: El PPAR- $\delta$  humano se obtuvo mediante una amplificación con PCR utilizando ADNc sintetizado mediante transcripción inversa de ARNm a partir de hígado, tejido adiposo y placenta humanos, respectivamente. Los ADNc amplificados se clonaron en pCR2.1 y se secuenciaron. Se generó el dominio de unión al ligando (LBD) de cada isoforma de PPAR mediante PCR (PPAR $\delta$ : aa 128 - C-terminal) y se condensó al dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción de levadura GAL4 mediante la subclonación de fragmentos dentro del marco en el vector pM1 (Sadowski et al. (1992), Gene, 118, 137) generando los plásmidos pM1 $\alpha$ LBD, pM1 $\gamma$ LBD y pM1 $\delta$ . Las consiguientes fusiones se verificaron mediante secuenciación. El indicador se construyó insertando un oligonucleótido que codifica cinco repeticiones de la secuencia de reconocimiento de GAL4 (5 x CGGAGTACTGTCCTCCG(AG)) (Webster et al. (1988), Nucleic Acids Res., 16, 8192) en el promotor del vector pGL2 (Promega) que genera el plásmido pGL2(GAL4)<sub>5</sub>. El pCMV $\beta$ Gal se adquirió en Clontech, y el pADVANTAGE se adquirió en Promega.

#### Ensayo de transactivación in vitro

Compuestos: Todos los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron 1:1000 tras la adición a las células. Los compuestos se ensayaron por cuadruplicado en concentraciones que varían de 0,001 a 300 µM. Las células se trataron con el compuesto durante 24 h, seguido del ensayo de luciferasa. Cada compuesto se ensayó en al menos dos experimentos distintos.

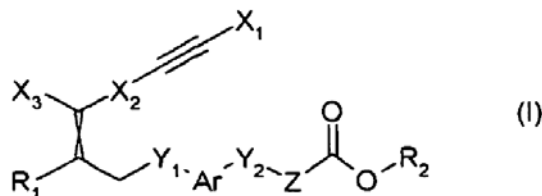
Ensayo de luciferasa: Se aspiró el medio que incluía el compuesto de ensayo y se añadieron 100 µl de PBS que incluía Mg<sup>++</sup> y Ca<sup>++</sup> 1 mM a cada pocillo. El ensayo de luciferasa se realizó utilizando el kit LucLite según las instrucciones del fabricante (Packard Instruments). La emisión de luz se cuantificó mediante un recuento en un LumiCounter de Packard. Para medir la actividad  $\beta$ -galactosidasa se trasladaron 25 µl de sobrenadante de cada lisado de transfección a una nueva microplaca. Se realizaron ensayos de  $\beta$ -galactosidasa en las placas de micropocillos utilizando un kit de Promega y se realizó la lectura en un lector Labsystems Ascent Multiscan. Se utilizaron los datos de  $\beta$ -galactosidasa para normalizar los datos de la luciferasa (eficacia de la transfección, crecimiento celular, etc.).

#### Procedimientos estadísticos

Se calcula la actividad de un compuesto como la inducción en número de veces comparado con una muestra sin tratar. Para cada compuesto se indica la eficacia (actividad máxima) como una actividad relativa comparada con Wy14.643 para PPAR $\alpha$ , con rosiglitazona para PPAR $\gamma$ , y con carbaciclina para PPAR $\delta$ . La CE50 es la concentración que provoca 50% de la actividad máxima observada. Los valores de CE50 se calcularon mediante una regresión no lineal utilizando el programa informático GraphPad PRISM 3.02 (GraphPad Software, San Diego, CA). Los resultados se expresan como medias  $\pm$  DE.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable:



en la que X es un doble enlace, con la sustitución E o Z;

5  $X_1$  es heterociclilo, arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

a) halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

10 b) alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil  $C_{1-6}$ )tio, ariltio, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )tio, (alquil  $C_{1-6}$ )carbonilo, arilcarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )amido, arilamido, (alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )amino, (dialquil  $C_{1-6}$ )amino, o (cicloalquil  $C_{3-6}$ )amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halógeno;

o  $X_1$  es heterociclilo(alquilo  $C_{1-6}$ ), aralquilo o heteroaralquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

a) halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, o carboxi; o

15 b) alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil  $C_{1-6}$ )tio, ariltio, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )tio, (alquil  $C_{1-6}$ )carbonilo, arilcarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, arilsulfonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )amido, arilamido, (alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )amino, (dialquil  $C_{1-6}$ )amino, o (cicloalquil  $C_{3-6}$ )amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, carboxi o halógeno;

20  $X_1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , carbamoilo, o (cicloalquil  $C_{3-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

a) halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o carboxi; o

25 b) alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , (cicloalquil  $C_{3-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , (cicloalquil  $C_{3-6}$ )alcoxi  $C_{1-6}$ , ariloxi, heteroariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil  $C_{1-6}$ )tio, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )tio, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )tio, ariltio, heteroariltio, aril(alquil  $C_{1-6}$ )tio, heteroaril(alquil  $C_{1-6}$ )tio, (alquil  $C_{1-6}$ )carbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )carbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )sulfonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, (cicloalcoxi  $C_{3-6}$ )carbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), (alquil  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), di(alquil  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), (alquil  $C_{1-6}$ )amido, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )amido, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )amido, arilamido, (alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )aminocarbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, di(cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-6}$ )amino, (dialquil  $C_{1-6}$ )amino, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )amino, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, di(cicloalquil  $C_{3-6}$ )amino, o di(cicloalquil  $C_{3-6}$ )(alquil  $C_{1-6}$ )amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano, hidroxilo, hidroxilo(alquilo  $C_{1-6}$ ), acetilo, u oxo;

$X_2$  es fenileno;

$X_3$  es fenilo o heteroarilo, estando cada uno sustituido con uno o más halógenos;

Ar es arileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

a) halógeno, hidroxilo, o ciano; o

40 b) alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil  $C_{1-6}$ )tio, ariltio, o (cicloalquil  $C_{3-6}$ )tio, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

c) dos de los sustituyentes, cuando están en posiciones adyacentes y junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco a ocho miembros; e

Y<sub>1</sub> es O o S;

Y<sub>2</sub> es O, S o CH<sub>2</sub>;

5 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en la que n es 1, 2 o 3;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, o un sustituyente seleccionado de:

a) alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ariloxi, aralcoxi, heteroaralcoxi, (alquil C<sub>1-6</sub>)tio, ariltio, o (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)tio, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

10 R<sub>2</sub> es hidrógeno.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que X<sub>3</sub> es fenilo sustituido con uno o más halógenos.

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que X<sub>3</sub> es heteroarilo sustituido con uno o más halógenos.

4.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

15 ácido (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metilfeniletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3,3-dimetilbutinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(piridin-2-iletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

20 ácido (E)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(metilsulfonil)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[(piridin-2-il)etinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-[4-[3-(dimetilamino)propinil]fenil]-3-(4-fluorofenil)aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxil]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

25 ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirazol-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(N-ciclopropilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

30 ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico;

35 ácido {4-[(Z)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-feniletinil)fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[4-(hidroximetil)feniletinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (E)-1-[4-[4-[1-(4-bromofenil)-3-[4-(carboximetoxi)-3-metilfenoxi]propenil]feniletinil]bencil]piperidin-4-carboxílico;

ácido (Z)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético;

ácido (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético; y

ácido (Z)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico;

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 5 5.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-(3-dimetilamino)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 6.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 10 7.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 8.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 9.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 15 10.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-bromofenil)-3-[4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 11.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido (E)-[4-[3-(4-clorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenil]propiónico, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 20 12.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido metil-(Z)-[4-[3-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(morfolin-4-il)propinil]fenil]aliloxi]-2-metilfenoxi]acético, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 13.- Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y una o más sustancias farmacológicamente activas.
- 14.- La combinación de la reivindicación 13, en la que la sustancia farmacológicamente activa es un agente antiobesidad, un agente antidiabético, o un agente antihipertensivo.
- 25 15.- La combinación de la reivindicación 13, en la que la sustancia farmacológicamente activa es metformina.
- 16.- La combinación de la reivindicación 13, en la que la sustancia farmacológicamente activa es un agente antihiperlipidémico o un agente antilipidémico.
- 30 17.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 18.- La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende de 0,05 mg a 1000 mg del compuesto.
- 19.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17 o 18, para su uso como un medicamento.
- 35 20.- El compuesto, la combinación, o la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria, o isquemia miocárdica.
- 40 21.- El compuesto, la combinación, o la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de la glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, o nefrosclerosis hipertensiva.
- 45 22.- El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17 o 18, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria, o isquemia miocárdica.

23.- El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17 o 18, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, o nefroesclerosis hipertensiva.