

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 793**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06736976 .9**

96 Fecha de presentación: **03.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861382**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54

Título: **Compuestos aromáticos fusionados que tienen actividad antidiabética**

30

Prioridad:

04.03.2005 US 658661 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73

Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72

Inventor/es:

**WOOD, HAROLD B.;
MEINKE, PETER T.;
SHI, GUO Q. y
ZHANG, YONG**

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 793 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

Compuestos aromáticos fusionados que tienen actividad antidiabética

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos aromáticos fusionados que tienen uno o más grupos funcionales ácidos, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2, y de afecciones que frecuentemente están asociadas a esta enfermedad, que incluyen obesidad y trastornos de lípidos.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes es una enfermedad derivada de múltiples factores causantes y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en el estado en ayunas o después de la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Hay dos formas generalmente reconocidas de diabetes. En diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), la insulina todavía se produce en el cuerpo. Los pacientes que tienen diabetes de tipo 2 frecuentemente tienen hiperinsulinemia (niveles elevados de insulina en plasma); sin embargo, estos pacientes son resistentes a la insulina, que significa que tienen una resistencia al efecto de la insulina en estimular el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, que son músculo, hígado y tejidos adiposos. Los pacientes que son resistentes a la insulina, pero no diabéticos, compensan la resistencia a la insulina secretando más insulina, de manera que los niveles de glucosa en suero no son suficientemente elevados para cumplir los criterios de diabetes de tipo 2. En pacientes con diabetes de tipo 2, incluso elevados niveles de insulina en plasma son insuficientes para vencer la pronunciada resistencia a la insulina.

25 La hiperglucemia persistente o incontrolada que se produce con diabetes está asociada a una morbilidad y mortalidad elevada y prematura. Frecuentemente, la homeostasis de la glucosa anormal está asociada tanto directa como indirectamente con obesidad, hipertensión y alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, además de otra enfermedad metabólica y hemodinámica. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo significativamente elevado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, que incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, metabolismo de los lípidos, obesidad e hipertensión son críticamente importantes en la gestión clínica y tratamiento de diabetes mellitus.

30 Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina o diabetes de tipo 2 frecuentemente tienen varios síntomas que juntos se denominan síndrome X, o el síndrome metabólico. Un paciente que tiene este síndrome se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo colesterol por lipoproteínas de alta densidad (HDL); (4) hipertensión arterial; y (5) glucosa en ayunas elevada, que puede estar en el intervalo característico de diabetes de tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define en el tercer informe recientemente hecho público del Panel de expertos del Programa nacional de educación en colesterol sobre la detección, evaluación y tratamiento de alto colesterol en sangre en adultos (Panel de tratamiento de adultos III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, publicación NIH nº 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico, tanto si lo tienen como si no o si desarrollan diabetes mellitus manifiesta, tienen un riesgo elevado de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se han enumerado anteriormente que se producen con diabetes de tipo 2, tales como aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronaria.

45 La resistencia a la insulina no se produce principalmente por un número disminuido de receptores de insulina, sino por un defecto de unión al post-receptor de insulina que todavía no se entiende completamente. Esta falta de sensibilidad a la insulina produce activación insuficiente mediada por insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en músculo y represión mediada por insulina inadecuada de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción de glucosa y secreción en el hígado.

50 Hay varios tratamientos disponibles para diabetes de tipo 2, cada uno de los cuales tiene sus propias limitaciones y posibles riesgos. El ejercicio físico y una reducción en la ingesta dietética de calorías frecuentemente mejoran espectacularmente la afección diabética y son el mejor tratamiento de primera línea de diabetes de tipo 2. El cumplimiento con este tratamiento es muy escaso debido a los estilos de vida sedentarios bien arraigados y al consumo excesivo de comida. Un tratamiento con fármaco ampliamente usado implica la administración de una sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida o glipizida) o una meglitinida (por ejemplo, repaglinida o nateglinida), que son secretagogos de insulina. Estos fármacos aumentan el nivel en plasma de insulina estimulando las células β pancreáticas para secretar más insulina. Los secretagogos de insulina, especialmente las sulfonilureas, deben administrarse cuidadosamente, ya que pueden producir la secreción de insulina independientemente de si la insulina se necesita para reducir o no la glucosa en suero, de manera que el paciente puede desarrollar hipoglucemia.

Las biguanidas son otra clase de fármacos que se usan ampliamente para tratar diabetes de tipo 2. Las dos biguanidas mejor conocidas, fenformina y metformina, producen alguna corrección de la hiperglucemia sin riesgo de causar hipoglucemia. Las biguanidas pueden usarse tanto con insulina como con un secretagogo de insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, la fenformina y la metformina pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea. La metformina tiene un menor riesgo de efectos secundarios que la fenformina y se prescribe ampliamente para el tratamiento de diabetes de tipo 2.

Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidin-2,4-diona) son una clase más nueva de compuestos que pueden mejorar la hiperglucemia y otros síntomas de diabetes de tipo 2. Estos agentes aumentan sustancialmente la sensibilidad a insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en varios modelos animales de diabetes de tipo 2, produciendo corrección parcial o completa de los elevados niveles de glucosa en plasma sin la aparición de hipoglucemia. Las glitazonas que se comercializan actualmente (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) subtipo gamma. Generalmente se cree que el agonismo de PPAR-gamma es responsable de la sensibilización a insulina mejorada que se observa con las glitazonas. Están siendo desarrollados nuevos agonistas de PPAR para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y/o dislipidemia. Muchos de los compuestos de PPAR más nuevos son agonistas de uno o más de los subtipos alfa, gamma y delta de PPAR. Los compuestos que son agonistas de tanto los subtipos PPAR-alfa como PPAR-gamma (agonistas duales de PPAR alfa/gamma), tal como muraglitazar y tesaglitazar, son prometedores debido a que reducen la hiperglucemia y también mejoran el metabolismo de los lípidos.

Las terapias con fármacos descritas anteriormente se vuelven frecuentemente menos eficaces o ineficaces durante periodos prolongados de tiempo (años). La insulina se administra frecuentemente después de que las otras terapias hayan sido ineficaces.

Los agonistas de PPAR, y particularmente las glitazonas, han tenido fallos hasta el punto que los han apartado de su atraktividad. Algunos de los compuestos, especialmente troglitazona, han presentado toxicidad hepática. La troglitazona se retiró eventualmente del mercado debido a la hepatotoxicidad. Otra debilidad en los agonistas de PPAR actualmente comercializados es que la monoterapia para la diabetes de tipo 2 sólo produce modesta eficacia. Por tanto, los presentes compuestos no mejoran enormemente el metabolismo de los lípidos y actualmente pueden tener un efecto negativo sobre el perfil de los lípidos. Estos fallos han proporcionado un incentivo para desarrollar mejores sensibilizadores a la insulina para la diabetes de tipo 2 que funcionan por mecanismo(s) de acción similar(es).

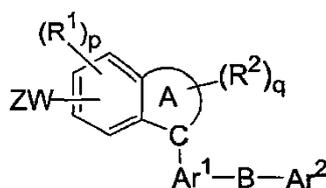
Recientemente ha habido informes de compuestos que son antagonistas o agonistas parciales de PPAR gamma. El documento WO01/30343 describe un compuesto específico que es un agonista/antagonista parcial de PPAR que es útil para el tratamiento de obesidad y diabetes de tipo 2. Los documentos WO02/08188, WO2004/020408, WO2004/020409 y WO2004/019869 desvelan clases de agonistas y agonistas parciales de PPAR que son derivados de indol y que son útiles en el tratamiento de diabetes de tipo 2, con efectos secundarios reducidos en lo referente al aumento del peso corporal y del corazón. Otros moduladores de PPAR aromáticos fusionados se describen en los documentos WO01/60807, WO1/79197 y WO 02/064094. No se ha desvelado que los compuestos aromáticos fusionados como se describen en el presente documento tengan actividad antidiabética.

Resumen de la invención

La clase de compuestos descritos en el presente documento es una nueva clase de agonistas y agonistas parciales de PPAR-gamma. Los compuestos son potentes ligandos del receptor nuclear de PPAR gamma. La clase de compuestos incluye muchos compuestos que son agonistas parciales de PPAR γ , pero también puede incluir agonistas completos de PPAR γ y/o antagonistas de PPAR γ . Algunos compuestos también pueden tener actividad de PPAR α , además de actividad de PPAR γ . Los compuestos son útiles en el tratamiento y control de hiperglucemia y resistencia a la insulina. Se espera que los compuestos sean eficaces en el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) en pacientes humanos y otros mamíferos, particularmente en el tratamiento de hiperglucemia, y en el tratamiento de afecciones asociadas a DMNDI, que incluyen hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, reestenosis vascular, afecciones inflamatorias y otras enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por PPAR.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más trastornos de lípidos, que incluyen dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia aislada, que puede manifestarse por elevaciones en LDL-C y/o no HDL-C, hiper Apo B-lipoproteinemia, hipertrigliceridemia, un aumento en las lipoproteínas ricas en triglicéridos y bajas concentraciones de colesterol HDL. También pueden ser útiles en el tratamiento o mejora de aterosclerosis, obesidad, reestenosis vascular, afecciones inflamatorias, psoriasis, síndrome del ovario poliquístico y otras enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por PPAR.

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

En la fórmula I, el anillo A es un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N, en la que el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o benzoheteroaromático;

5 Ar¹ y Ar² son cada uno grupos aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridinilo, pirazinilo y pirimidinilo, estando dichos grupos aromáticos opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alquenilo C₂-C₆, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -S(O)_nalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -O-cicloalquilo C₃-C₇, NO₂ y -CN en los que -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alquenilo C₂-C₆, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -S(O)_nalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y -O-cicloalquilo C₃-C₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos;

10 B está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S(O)_n-, -N(R³)-, -C(=O)-, -C(R⁴)₂- y -cicloalquiliden C₃₋₆;-WZ está seleccionado del grupo que consiste en -O-C(R⁵)(R⁶)-Z, -S(O)_n-C(R⁵)(R⁶)-Z y -CH₂-C(R⁵)(R⁶)-Z;

15 Z está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂R⁷ y tetrazol;

R¹ y R² están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -C(=O)alquilo C₁-C₅, -S(O)_nalquilo C₁-C₅ y cicloalquilo C₃₋₆, en los que alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -C(=O)alquilo C₁-C₅, -S(O)_nalquilo C₁-C₅ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₅;

20 cada R⁴ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halógeno y -alquilo C₁-C₅ en el que -alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_mfenilo y -O(CH₂)_mfenilo en los que -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅ y -O-alquenilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos y en los que cicloalquilo C₃₋₆ y el fenilo de -(CH₂)_mfenilo y -O(CH₂)_mfenilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃, estando dicho alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; o alternativamente R⁵ y R⁶ pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

30 R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en H y -alquilo C₁-C₆ en el que alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

m en cada caso es un número entero de 0-2;

n en cada caso es un número entero de 0-2;

p es un número entero de 0 a 3; y

35 q es un número entero de 0-3.

Obsérvese que "C" en el anillo A en la fórmula I representa un átomo de carbono.

En las definiciones anteriores y definiciones posteriores, grupos alquilo pueden ser tanto lineales como ramificados, a menos que se especifique de otro modo.

Descripción detallada de la invención

40 La invención tiene numerosas realizaciones, como se exponen a continuación.

En un subconjunto de compuestos de fórmula I, el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en quinolilo, isoquinolilo, bencisoxazolilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo y benzotienilo.

En otros subconjuntos de compuestos de fórmula I:

45 el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en quinolilo, bencisoxazolilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo y benzotienilo;

50 Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo y Ar² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridinilo, cuando Ar¹ y Ar² están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -S(O)_nalquilo C₁-C₄, -NO₂ y -CN en los que -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y -S(O)_nalquilo C₁-C₄ están cada

uno opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

B está seleccionado de -O- y -C(=O)-;

-WZ es -O-C(R⁵)(R⁶)-CO₂R⁷;

5 R¹ y R² están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃ en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno y -alquilo C₁-C₄ en el que -alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

10 R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆ en el que alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

n es un número entero de 0-2;

p es un número entero de 0 a 2; y

q es un número entero de 0-2.

15 En subconjuntos de los compuestos de la presente invención, el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en bencisoxazolilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo y benzotienilo.

20 En subconjuntos de la presente invención, Ar¹ y Ar² están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo y piridinilo, que están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -S(O)_nalquilo C₁-C₄, -NO₂ y -CN en los que -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y -S(O)_nalquilo C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos.

En subconjuntos de compuestos de fórmula I, el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en bencisoxazolilo, indazolilo y benzofurilo.

25 En subconjuntos de compuestos de fórmula I, Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridinilo, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

30 En subconjuntos de compuestos de fórmula I, Ar² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos.

En subconjuntos de compuestos de fórmula I, B es -O-. En subconjuntos de compuestos de fórmula I, B es -C(=O)-. En subconjuntos de compuestos de fórmula I, B es -C(=O)- o -O-.

En subconjuntos de compuestos de fórmula I, -WZ es -O-C(R⁵)(R⁶)-CO₂H.

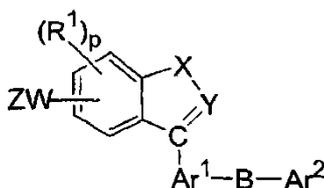
35 En subconjuntos de compuestos de fórmula I, cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁-C₃ y -OH en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

En subconjuntos de compuestos de fórmula I, cada R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃ en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

En subconjuntos de compuestos de fórmula I, R⁵ y R⁶ son cada uno H o -alquilo C₁-C₃.

40 En subconjuntos de los compuestos de la invención, q y p son cada uno independientemente números enteros de 0-2. En subconjuntos de los compuestos de la invención, q es un número entero que es 0 ó 1. En subconjuntos de los compuestos de la invención, p es un número entero que es 0 ó 1.

Un subconjunto preferido de compuestos como se ha descrito anteriormente tiene la fórmula II en la que



II

45 X-Y es -O-N=, -N(R²)-N=, -O-C(R²)=, -S-C(R²)= o -N(R²)-(CR²)=, y los otros grupos sustituyentes son como se definen previamente.

En muchos compuestos preferidos que tienen la fórmula II

Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

5 Ar² es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

B está seleccionado de -O- y -C(=O)-;

-WZ es -O-C(R⁵)(R⁶)-CO₂R⁷;

10 cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃ y -OH en las que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

cada R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃ en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

15 R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

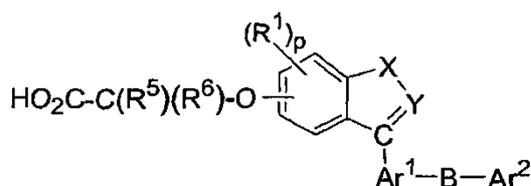
R⁷ es H o -alquilo C₁-C₅; y

p es un número entero de 0-2.

En subconjuntos de los compuestos de la invención, Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridinilo, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

20

Muchos compuestos preferidos definidos por la fórmula I y II anteriores tienen la siguiente fórmula III:



En estos compuestos, X-Y está seleccionado del grupo que consiste en -O-N=, -N(R²)-N= y -O-C(R²)=;

25 Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo en el que Ar¹ está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₂-C₄ que está opcionalmente sustituido con 1-3 F;

cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃ y -OCF₃;

R² está seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, -CF₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃;

30 R⁵ es H o -alquilo C₁-C₃; y

R⁶ es -alquilo C₁-C₃.

En subconjuntos de los compuestos, Ar¹ es fenilo o piridinilo en los que Ar¹ está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₂-C₄ que está opcionalmente sustituido con 1-3 F; o está sustituido como se define en otra parte.

En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo en el que piridinilo está conectado por la posición 3 con el átomo de C del anillo A con el que está conectado Ar¹, pirimidinilo está conectado por la posición 5 con el átomo de C del anillo A con el que está conectado Ar¹, y Ar¹ está sustituido con un sustituyente alquilo C₂-C₄.

35

En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, Ar² es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₂, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃.

40 En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, B es -O-.

En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CH₃, -CF₃ y -OH.

En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, R² está seleccionado del grupo que consiste en H, -CH₃, -CF₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃.

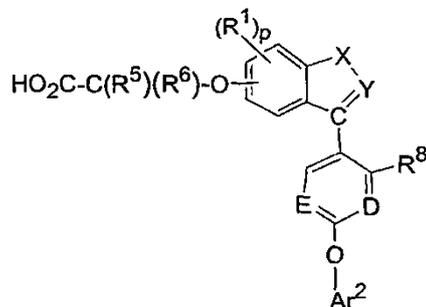
45 En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, R⁵ es H o -CH₃.

En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula I, II o III, R⁶ es -alquilo C₁-C₃.

En subconjuntos de compuestos descritos anteriormente, Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridinilo en el que piridinilo está conectado en la posición 3 con el átomo de C del anillo A con el que está conectado

Ar¹, y Ar¹ está sustituido con un sustituyente alquilo C₂-C₄ que está opcionalmente sustituido con 1-3 F; o en otros subconjuntos, Ar¹ está sustituido con un sustituyente alquilo C₂-C₄ que no está sustituido adicionalmente; o en otros subconjuntos, Ar¹ está sustituido con un grupo n-propilo.

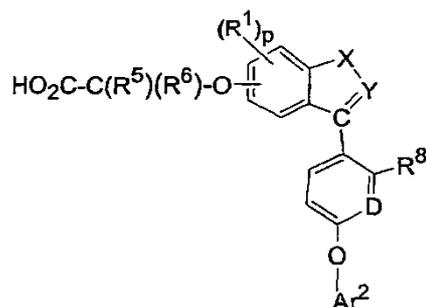
5 Otros subconjuntos comprenden compuestos que tienen la fórmula IV, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



IV

10 en la que D y E están seleccionados cada uno independientemente de -CH= y -N=; y R⁸ es -alquilo C₂-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1-3 F. Otros sustituyentes pueden tener cualquiera de las definiciones descritas previamente. En otros subconjuntos, R⁸ es -alquilo C₂-C₄, que no está adicionalmente sustituido. En otros subconjuntos, R⁸ es n-propilo.

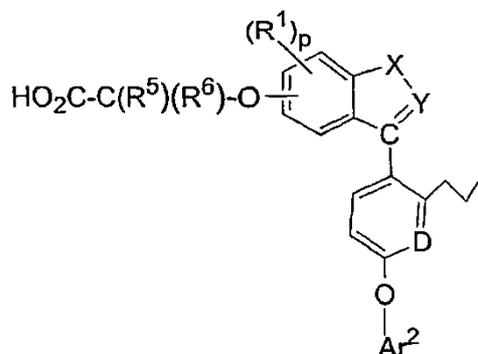
Otros subconjuntos comprenden compuestos que tienen la fórmula V, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



V

15 en la que D es -CH= o -N=; y R⁸ es -alquilo C₂-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Otros subconjuntos comprenden compuestos que tienen la siguiente fórmula VI, que incluye sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



VI

En este compuesto, las definiciones son como se definen previamente, y del siguiente modo:

D es -CH= o -N=;
 R² es H, -CH₃ o -S(O)₂CH₃; y
 R⁶ es alquilo C₁-C₂.

5 Los subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula IV, V o VI comprenden compuestos en los que X-Y es -O-N= y D es -CH=.

Los subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente que tienen la fórmula IV, V o VI comprenden compuestos en los que X-Y es -O-N= y D es -N=.

10 La invención incluye compuestos de fórmula I, II, III, IV, V y VI, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La divulgación en el presente documento referente a compuestos de fórmula I o el compuesto de fórmula I también pretende incluir todos los subconjuntos de fórmula I, que incluyen la fórmula II, III, IV, V y VI, además de compuestos específicos desvelados en el presente documento.

15 Estructuras de compuestos específicos y procedimientos de síntesis se desvelan en los ejemplos y en la Tabla 1. Los compuestos específicos de la invención incluyen los compuestos proporcionados en los ejemplos y en la Tabla 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tabla 1

| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|---|------------|
| 1 | ácido (2S)-2-((3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1-benzofuran-5-il)oxi)propanoico | |
| 2 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1-benzofuran-5-il)oxi)propanoico | |
| 3 | ácido (2S)-2-((3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 4 | ácido (2S)-2-((4-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |

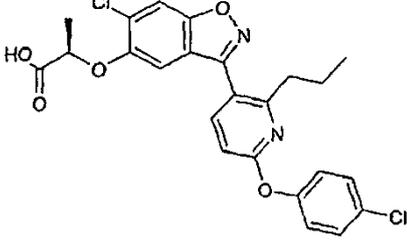
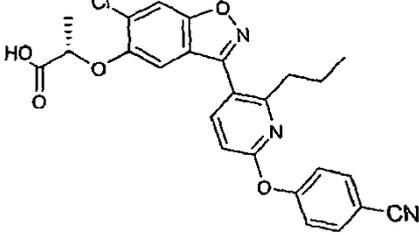
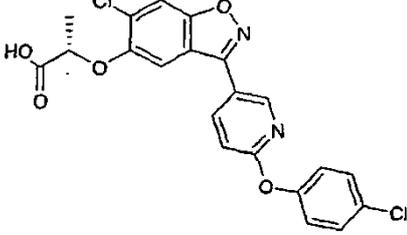
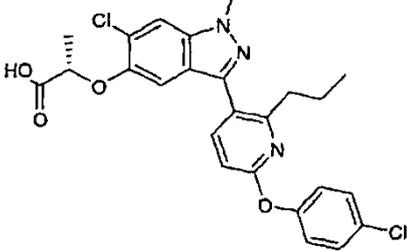
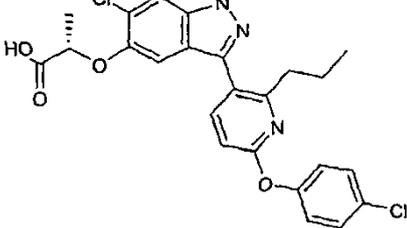
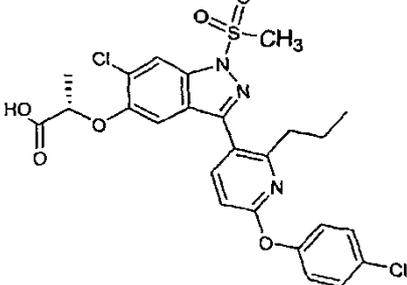
(continuación)

| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|---|------------|
| 5 | ácido (2R)-2-((6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 6 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 7 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-metilfenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 8 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-etilfenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 9 | ácido (2S)-2-[(6-cloro-3-{2-propil-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi]propanoico | |
| 10 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(3-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |

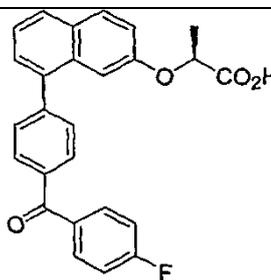
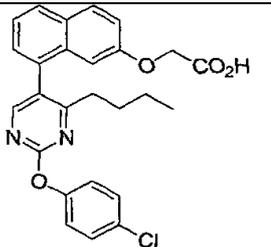
(continuación)

| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|---|------------|
| 11 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 12 | ácido ((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)acético | |
| 13 | ácido 2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)butanoico | |
| 14 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 15 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-fluorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico | |
| 16 | ácido (2S)-2-[[6-cloro-3-(6-fenoxi-2-propilpiridin-3-il)-1,2-bencisoxazol-5-il]oxi]propanoico | |

(continuación)

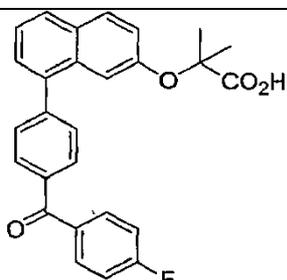
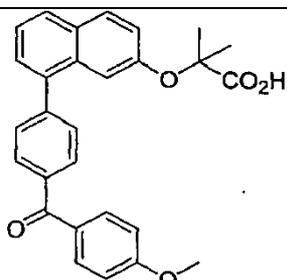
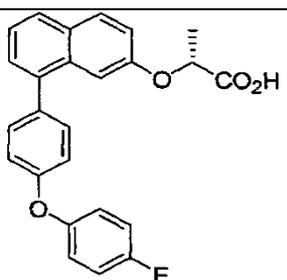
| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|--|--|
| 17 | ácido (2 <i>R</i>)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico |  |
| 18 | ácido (2 <i>S</i>)-2-((6-cloro-3-[6-(4-cianofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico |  |
| 19 | ácido (2 <i>S</i>)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico |  |
| 20 | ácido (2 <i>S</i>)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)propanoico |  |
| 21 | ácido (2 <i>S</i>)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)propanoico |  |
| 22 | ácido (2 <i>S</i>)-2-[[6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1-(metilsulfonyl)-1 <i>H</i> -indazol-5-il]oxi]propanoico |  |

(continuación)

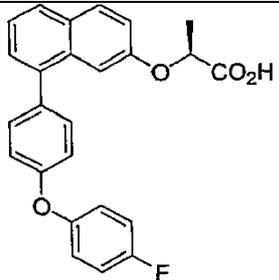
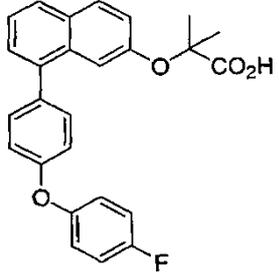
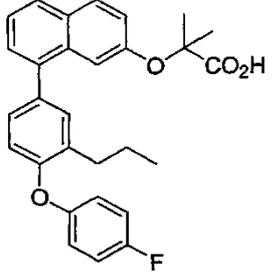
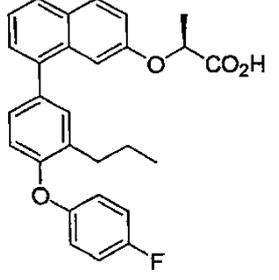
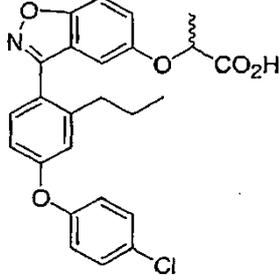
| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|---|--|
| 23 | ácido (2S)-2-({8-[4-(4-fluorobenzoyl)fenil]-2-naftil}oxi)propanoico |  |
| 24 | ácido ({8-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-2-naftil}oxi)acético |  |

La Tabla 2 proporciona compuestos específicos adicionales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que pueden prepararse fácilmente usando los procedimientos en la presente solicitud por un facultativo en el campo de la química orgánica sintética.

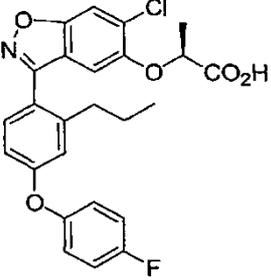
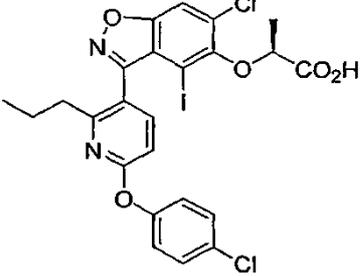
Tabla 2

| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|---|---|
| 2-1 | ácido 2-({8-[4-(4-fluorobenzoyl)fenil]-2-naftil}oxi)-2-metilpropanoico |  |
| 2-2 | ácido 2-({8-[4-(4-metoxibenzoil)fenil]-2-naftil}oxi)-2-metilpropanoico |  |
| 2-3 | ácido (2R)-2-({8-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-naftil}oxi)propanoico |  |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|--|---|
| 2-4 | ácido (2S)-2-({8-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-naftil}oxi)propanoico |  |
| 2-5 | ácido 2-({8-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-naftil}oxi)-2-metilpropanoico |  |
| 2-6 | ácido 2-({8-[4-(4-fluorofenoxi)-3-propilfenil]-2-naftil}oxi)-2-metilpropanoico |  |
| 2-7 | ácido (2S)-2-({8-[4-(4-fluorofenoxi)-3-propilfenil]-2-naftil}oxi)propanoico |  |
| 2-8 | ácido 2-({3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico |  |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre químico | Estructura |
|---------|---|---|
| 2-9 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-fluorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico |  |
| 2-10 | ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-4-yodo-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico |  |

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente con uno u otros más componentes farmacéuticos activos adicionales. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el único principio activo.

Los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son adecuados para su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente humano u otro mamífero, y en la fabricación de medicamentos para otras enfermedades descritas más adelante que se tratan por los compuestos. El paciente preferido es humano.

10 También se describen procedimientos para tratar o controlar enfermedades, además de procedimientos para tratar otras enfermedades no enumeradas más adelante, en un paciente mamífero, especialmente un ser humano, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la enfermedad específica de un compuesto de fórmula I:

- 15 (1) diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes de tipo 2);
 (2) hiperglucemia;
 (3) síndrome metabólico;
 (4) obesidad;
 (5) hipercolesterolemia;
 (6) hipertrigliceridemia; y/o
 20 (7) uno o más trastornos de lípidos que incluyen dislipidemia mixta o diabética, bajo colesterol HDL, alto colesterol LDL, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

25 También se describen los compuestos para su uso en un procedimiento para reducir los riesgos de secuelas adversas asociadas a síndrome metabólico en un paciente humano u otro mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se describen los compuestos para su uso en un procedimiento para tratar aterosclerosis, para reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, para retrasar la aparición de aterosclerosis y/o reducir el riesgo de secuelas de aterosclerosis en un paciente humano u otro mamífero en necesidad de tal tratamiento o en riesgo de desarrollar aterosclerosis o secuelas de aterosclerosis que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Las secuelas de aterosclerosis incluyen, por ejemplo, angina, claudicación, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.

También se describen especialmente los compuestos para su uso en el tratamiento de las siguientes enfermedades, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz (para la enfermedad específica) del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad de tratamiento:

- (1) diabetes de tipo 2, y especialmente hiperglucemia resultante de diabetes de tipo 2;
- (2) síndrome metabólico;
- (3) obesidad; y
- (4) hipercolesterolemia.

5 Definiciones

“Ac” es acetilo, que es $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$.

10 “Alquilo” significa cadenas de carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Otros grupos que tienen el prefijo “alc”, tales como alcoxi y alcanóilo, también puede ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

“Alquenilo” significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de los mismos. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

15 “Alquínilo” significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de los mismos. Ejemplos de alquínilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

20 “Cicloalquilo” significa un sistema de anillo carbocíclico saturado que tiene un número de anillos especificado y un tamaño de anillos especificado (por ejemplo, anillo de 3-7 miembros monocíclico). Un cicloalquilo puede fusionarse con un grupo arilo. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un cicloalquilo fusionado con un anillo aromático puede ser, por ejemplo, un anillo de indano o un anillo de tetrahidronaftaleno.

Un grupo cicloalquilideno es un radical cicloalcano divalente en el que ambas uniones son el mismo carbono. Por ejemplo, el grupo ciclopropilo de 1,1-dimetilciclopropano es un grupo ciclopropilideno.

25 “Arilo” (y “arileno”), cuando se usan para describir un sustituyente o grupo en una estructura, significan un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene un número de anillos especificado y un tamaño de anillos especificado como, por ejemplo, un sistema aromático monocíclico o bicíclico que tiene anillos de 5-7 miembros. Grupos arilo típicos incluyen fenilo y naftilo. Fenilo es generalmente el grupo aromático más preferido. Un grupo arilo puede fusionarse con un cicloalquilo o heterociclo. “Heterocíclico” y “heterociclo” significa un sistema de anillo
30 completamente o parcialmente saturado que contiene un número especificado de heteroátomos, un número especificado de anillos y un tamaño especificado de anillo (por ejemplo, anillos monocíclicos heterocíclicos que tienen 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, teniendo cada uno de dicho anillos 5-7 átomos). Ejemplos de un anillo arilo fusionado con grupos heterocíclicos incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopirano y similares. Ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen tetrahydrofurano, piperazina y morfolina.
35

“Fusionado” tiene el significado comúnmente usado en la química orgánica. Dos anillos carbocíclicos y/o heterocíclicos están fusionados si comparten un lado común, como se ejemplifica en las definiciones de benzoheteroarilo y arilo.

40 “Heteroarilo” o “heterocíclico aromático” significa un sistema de anillo aromático mono- o policíclico que contiene un número especificado de heteroátomos, un número especificado de anillos y un tamaño de anillo especificado (por ejemplo, un anillo monocíclico que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, que incluye $-\text{S}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$, conteniendo cada anillo 5 a 6 átomos). Ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

45 “Benzoheteroarilo” o “benzoheteroaromático” se refiere a anillos bicíclicos que comprenden un anillo de fenilo fusionado con un anillo heteroaromático monocíclico. Ejemplos de benzoheteroarilo incluyen bencisoxazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo (incluyendo S-óxido y dióxido), quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolilo y similares.

“Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

50 “Me” representa metilo.

El término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende englobar un producto que comprende el (los) principio(s) activo(s) y el (los) componente(s) inerte(s) que constituyen el vehículo, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinación, complejación o agregación de dos cualquiera o más de los componentes, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o

interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El sustituyente "tetrazol" significa un grupo sustituyente de 2H-tetrazol-5-ilo y tautómeros del mismo.

5 Isómeros ópticos - diaestereómeros - isómeros geométricos - tautómeros

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden producirse como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diaestereoméricas y diaestereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas aquellas formas isoméricas de los compuestos de fórmula I.

10 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique lo contrario, pretenden incluir isómeros geométricos tanto E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo es una cetona y su forma de enol, conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, además de mezclas de los mismos, están englobados con los compuestos de fórmula I.

15 Los compuestos de fórmula I que tienen uno o más centros asimétricos pueden separarse en diaestereoisómeros, enantiómeros y similares mediante procedimientos muy conocidos en la técnica.

Alternativamente, los enantiómeros y otros compuestos con centros quirales pueden sintetizarse por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida y/o reactivos que son ópticamente puros y/o tienen una configuración conocida.

20

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Particularmente se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en la forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25

Si el compuesto de la presente invención es básico o tiene un grupo básico en la estructura, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Los ácidos preferidos incluyen ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, tartárico y bencenosulfónico. En algunos casos, los compuestos de la invención pueden estar presentes en formas de ión bipolar.

35

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

40

Metabolitos - profármacos

45 También se describen metabolitos de los compuestos reivindicados que se encuentran por sí mismos dentro del alcance de la invención reivindicada. También se describen profármacos, que son compuestos que se convierten en los compuestos reivindicados cuando se administran a un paciente o después de haberse administrado a un paciente.

Utilidades

50 Los compuestos de la presente invención son potentes ligandos que tienen actividad de agonista, agonista parcial o antagonista en uno o más de los diversos subtipos del receptor activado por proliferadores de peroxisomas, particularmente PPAR γ . Los compuestos también pueden ser ligandos o agonistas, agonistas parciales o antagonistas del subtipo de PPAR α , además del subtipo de PPAR γ , produciendo agonismo de PPAR α/γ mixto.

Algunos compuestos (generalmente menos preferidos) también pueden ser ligandos de PPAR δ y tener actividad de PPAR δ , además de su otra actividad de PPAR. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de o el control de enfermedades, trastornos o afecciones que están mediadas por uno o más ligandos de los subtipos de PPAR individuales (por ejemplo, γ o α) o una combinación de subtipos de PPAR (por ejemplo, α/γ).

5 También se describe un procedimiento para el tratamiento y control de enfermedades que pueden mediarse por la administración de un agonista o agonista parcial de PPAR, particularmente un agonista o agonista parcial de PPAR γ tal como diabetes de tipo 2. También se describe un procedimiento para el tratamiento y control de enfermedades, trastornos o afecciones que están mediadas por uno o más subtipos de PPAR en un mamífero que comprende administrar a un mamífero tal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el

10 tratamiento de o control de muchas enfermedades y afecciones mediadas por PPAR que incluyen, pero no se limitan a, (1) diabetes mellitus, y especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), (2) hiperglucemia, (3) baja tolerancia a la glucosa, (4) resistencia a la insulina, (5) obesidad, (6) trastornos de lípidos, (7) dislipidemia, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (11) bajos niveles de HDL, (12) altos niveles de

15 LDL, (13) aterosclerosis y sus secuelas, (14) reestenosis vascular, (15) síndrome del intestino irritable, (16) enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (17) otras afecciones inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedad neurodegenerativa, (21) retinopatía, (22) psoriasis, (23) síndrome metabólico, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome del ovario poliquístico), y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente. También pueden tener utilidad en el tratamiento

20 de hipertensión arterial, afecciones neoplásicas, tumores de células adiposas, carcinomas de células adiposas tales como liposarcoma, cáncer de próstata y otros cánceres, que incluyen cánceres gástricos, de mama, vejiga y colon, angiogénesis y enfermedad de Alzheimer.

Los presentes compuestos pueden usarse para reducir la glucosa, lípidos e insulina en pacientes no diabéticos que tienen intolerancia a la glucosa y/o están en una afección pre-diabética por la administración a un paciente en

25 necesidad de tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los presentes compuestos pueden usarse para tratar obesidad en un paciente en necesidad de tal tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Los presentes compuestos pueden usarse para tratar o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente en necesidad de tal tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los presentes compuestos pueden usarse para tratar o reducir hiperglucemia en un paciente diabético en necesidad de tal tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

Los compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de osteoporosis. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar osteoporosis o para reducir el riesgo de desarrollar osteoporosis ralentizando o deteniendo la pérdida de densidad ósea en un paciente que tiene osteoporosis o está en riesgo de desarrollar osteoporosis. Los compuestos de la presente invención también pueden invertir la pérdida de masa ósea en

40 pacientes que ya han empezado a perder masa ósea.

También se describe un procedimiento para el tratamiento y control de dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia y/o hipertrigliceridemia que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I. El compuesto puede usarse solo o ventajosamente

45 puede administrarse con un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina o ZD-4522. El compuesto también puede usarse ventajosamente en combinación con otros fármacos hipolipemiantes tales como inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ésteres de estanol, glucósidos de esteroles tales como tiquesida, y azetidionas tales como ezetimiba), inhibidores de ACAT (tal como avasimiba),

50 inhibidores de CETP (tal como torcetrapib), niacina, agonistas de receptores de niacina, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos e inhibidores de la recaptación de ácidos biliares. Estos tratamientos de combinación también pueden ser eficaces para el tratamiento o control de una o más afecciones relacionadas seleccionadas del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, LDL alta y HDL baja.

55 También se describe un procedimiento para tratar afecciones inflamatorias que incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente en necesidad de tratamiento. Enfermedades inflamatorias adicionales que pueden tratarse con la presente invención incluyen gota, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, SDA, psoriasis, vasculitis, lesión por isquemia/reperfusión, sabañón y enfermedades relacionadas.

Administración e intervalos de dosis

5 Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proveer a un mamífero, especialmente un ser humano, de una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden emplearse oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente, los compuestos de fórmula I se administran por vía oral.

La dosificación eficaz de principio activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que está tratándose y la gravedad de la afección que está tratándose. Tal dosificación puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia.

10 Cuando se trata o controla diabetes mellitus y/o hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que se indican los compuestos de fórmula I, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal de animal, preferentemente administradas como una dosis diaria única o en dosis divididas dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, que incluyen seres humanos (por ejemplo, un adulto de 70 kg), la dosificación diaria total es de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, es probable que sea de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 350 miligramos, y es frecuentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. Para un compuesto particularmente potente, la dosificación para un ser humano adulto puede ser de tan sólo 0,1 mg. Ejemplos de dosificaciones diarias para un ser humano adulto de 20 70 kg son 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 350 mg y 500 mg por día. La pauta de dosificación diaria puede ajustarse dentro de los intervalos anteriores o incluso fuera de estos intervalos para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

25 La administración por vía oral se llevará normalmente a cabo usando comprimidos. Ejemplos de dosis en los comprimidos que pueden administrarse una vez al día o más de un vez al día (por ejemplo 2x, 3x, o (raramente) 4 o más veces al día, son 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 350 mg y 500 mg. Otras formas orales (por ejemplo, cápsulas o suspensiones) también pueden administrarse en dosis que tienen tamaños similares.

Composiciones farmacéuticas

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable como principio activo, además de un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros componentes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. Una composición farmacéutica también puede comprender un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se administra un profármaco. 35

40 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que están tratándose y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia. En general se prefieren las composiciones adecuadas para administración por vía oral.

45 En el uso práctico, los compuestos de fórmula I pueden combinarse como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas con respecto a las preparaciones líquidas. 50

55 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones

terapéuticamente útiles es de forma que se obtenga una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o espray.

5 Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente de disgregación tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Si una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

10 Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

15 Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse parenteralmente. Pueden prepararse disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso comunes, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

20 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Terapia de combinación

25 Los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento o mejora de las enfermedades o afecciones para las son útiles los compuestos de fórmula I. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para los mismos, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Si un compuesto de fórmula I se usa contemporáneamente con uno o varios de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y el compuesto de fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el compuesto de fórmula I y uno o varios de otros fármacos se administran en diferentes programas que se solapan. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o varios de otros principios activos, el compuesto de la presente invención y los otros principios activos puedan usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o varios de otros principios activos, además de un compuesto de fórmula I.

Ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula I, y tanto administrarse por separado como en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

- 40 (a) otros agonistas y agonistas parciales de PPAR gamma tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, netoglitazona y similares), y agonistas y agonistas parciales de PPAR gamma que no tienen una estructura de glitazona;
- (b) biguanidas tales como metformina y fenformina;
- (c) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B),
- 45 (d) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV) que incluyen sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina;
- (e) insulina o miméticos de insulina;
- (f) secretagogos de insulina tales como sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glimepirida y glipizida) y meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida);
- (g) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol);
- 50 (h) agentes que mejoran el perfil de lípidos de un paciente tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de receptores de niacina, (v) agonistas de PPAR α tales como derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (vi) inhibidores de la absorción de colesterol tales como, por ejemplo, ezetimiba, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como avasimiba, (viii) inhibidores de CETP tales como torcetrapib, JTT-705 y compuestos desvelados en los documentos WO2005/100298, WO2006/014357 y WO2006/014413, y (ix) antioxidantes fenólicos tales como probucol;
- 55 (i) agonistas duales de PPAR α/γ tales como KRP-297, muraglitazar, tesaglitazar, LY-818 y similares;

- (j) agonistas de PPAR δ tales como los desvelados en el documento WO97/28149;
- (k) compuestos contra la obesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, subitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas de Mc4r, antagonistas/agonistas inversos del receptor 1 de cannabinoides (CB-1) y agonistas del receptor adrenérgico β_3 ;
- (l) inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales;
- (m) agentes previstos para su uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2;
- (n) antagonistas de receptores de glucagón;
- (o) GLP-1;
- (p) GIP-1; y
- (q) análogos de GLP-1 tales como exendinas, que incluyen exenatida.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo, sino también con dos o varios de otros compuestos activos. Ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos que tienen la fórmula I con dos o más compuestos activos seleccionados de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de HMG-CoA reductasa, otros agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos contra la obesidad.

Los compuestos de la presente invención (es decir, compuestos que tienen la fórmula I) pueden usarse para tratar una o más enfermedades o afecciones seleccionadas de hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Las estatinas son los inhibidores de HMG-CoA reductasa preferidos para su uso en esta terapia de combinación. Las estatinas preferidas incluyen lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522, rivastatina y rosuvastatina. Este tratamiento de combinación puede ser particularmente deseable para tratar o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis. Una combinación tal puede tener opcionalmente un tercer principio farmacéuticamente activo tal como un inhibidor de CETP (por ejemplo, torcetrapib) o un inhibidor de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba).

Ensayos biológicos

A) Ensayos de unión a PPAR

Para la preparación de PPAR γ , PPAR δ y PPAR α recombinantes humanos: PPAR γ_2 humano, PPAR δ humano y PPAR α humano se expresaron como proteínas de fusión de GST en *E. coli*. El ADNc humano de longitud completa para PPAR γ_2 se subclonó en el vector de expresión pGEX-2T (Pharmacia). Los ADNc humanos de longitud completa para PPAR δ y PPAR α se subclonaron en el vector de expresión pGEX-KT (Pharmacia). *E. coli* que contiene los plásmidos respectivos se propagaron, indujeron y recolectaron por centrifugación. El sedimento resuspendido se rompió en una prensa francesa y el residuo se eliminó por centrifugación a 12.000 x g. Los receptores de PPAR humano recombinante se purificaron por cromatografía de afinidad sobre glutatión Sepharose. Después de aplicarse a la columna, y un lavado, el receptor se eluyó con glutatión. Se añadió glicerol (10%) para estabilizar el receptor y las alícuotas se almacenaron a -80°C.

Para unirse a PPAR γ , una alícuota de receptor se incubó en TEGM (Tris 10 mM, pH 7,2, EDTA 1 mM, 10% de glicerol, 7 μ l/100 ml de β -mercaptoetanol, molibdato de Na 10 mM, ditiotreitil 1 mM, 5 μ g/ml de aprotinina, 2 μ g/ml de leupeptina, 2 μ g/ml de benzamidina y PMSF 0,5 mM) que contenía 0,1% de leche en polvo desnatada y [3 H $_2$]AD5075 10 nM, (21 Ci/mmol), \pm compuesto de prueba como se describe en Berger y col. (Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) and PPAR δ ligands produce distinct biological effects. J. Biol. Chem. (1999), 274: 6718-6725). Los ensayos se incubaron durante ~16 h a 4°C en un volumen final de 150 μ l. El ligando sin unir se eliminó por incubación con 100 μ l de carbón vegetal recubierto con dextrano/gelatina, sobre hielo, durante ~10 min. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 10 min a 4°C, 50 μ l de la fracción de sobrenadante se contaron en un Topcount.

Para unirse a PPAR δ , una alícuota de receptor se incubó en TEGM (Tris 10 mM, pH 7,2, EDTA 1 mM, 10% de glicerol, 7 μ l/100 ml de β -mercaptoetanol, molibdato de Na 10 mM, ditiotreitil 1 mM, 5 μ g/ml de aprotinina, 2 μ g/ml de leupeptina, 2 μ g/ml de benzamida y PMSF 0,5 mM) que contenía 0,1% de leche en polvo desnatada y [3 H $_2$]L-783483 2,5 nM, (17 Ci/mmol), \pm compuesto de prueba como se describe en Berger y col. (Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) and PPAR δ ligands produce distinct biological effects. J. Biol. Chem. 274: 6718-6725). (L-783483 es ácido 3-cloro-4-(3-(7-propil-3-trifluorometil-6-benz-[4,5]-isoxazoloxi)propil)fenilacético, Ej. 20 en el documento WO 97/28137). Los ensayos se incubaron durante ~16 h a 4°C en un volumen final de 150 μ l. El ligando sin unir se eliminó por incubación con 100 μ l de carbón vegetal recubierto con dextrano/gelatina, sobre hielo, durante ~10 min. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 10 min a 4°C, 50 μ l de la fracción de sobrenadante se contaron en un Topcount.

Para unirse a PPAR α , una alícuota de receptor se incubó en TEGM (Tris 10 mM, pH 7,2, EDTA 1 mM, 10% de glicerol, 7 μ l/100 ml de β -mercaptoetanol, molibdato de Na 10 mM, ditiotreitil 1 mM, 5 μ g/ml de aprotinina, 2 μ g/ml

de leupeptina, 2 µg/ml de benzamida y PMSF 0,5 mM) que contenía 0,1% de leche en polvo desnatada y [³H₂]L-797773 5,0 nM, (34 Ci/mmol), ± compuesto de prueba. (L-797733 es ácido (3-(4-(3-fenil-7-propil-6-benz-[4,5]-isoxazoloxi)butiloxi))fenilacético, Ej. 62 en el documento WO 97/28137). Los ensayos se incubaron durante ~16 h a 4°C en un volumen final de 150 µl. El ligando sin unir se eliminó por incubación con 100 µl de carbón vegetal recubierto con dextrano/gelatina, sobre hielo, durante ~10 min. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 10 min a 4°C, 50 µl de la fracción de sobrenadante se contaron en un Topcount.

B) Ensayos de transactivación de hPPAR de Gal-4

Las construcciones de expresión de receptores quiméricos pcDNA3-hPPAR γ /GAL4, pcDNA3-hPPAR δ /GAL4, pcDNA3-hPPAR α /GAL4 se prepararon insertando el factor de transcripción de GAL4 de levadura DBD adyacente a los dominios de unión a ligando (LBD) de hPPAR γ , PPAR δ , hPPAR α , respectivamente. La construcción indicadora pUAS(5X)-tk-luc se generó insertando 5 copias del elemento de respuesta de GAL4 en la dirección 5' del promotor de timidina cinasa mínimo del virus del herpes y el gen indicador luciferasa. pCMV-lacZ contiene el gen galactosidasa Z bajo la regulación del promotor del citomegalovirus. Células COS-1 se sembraron a 12 x 10³ células/pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con alto contenido de glucosa que contenía 10% de suero bovino fetal desprovisto de carbón vegetal (Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomocina a 37°C en una atmósfera humidificada de 10% de CO₂. Después de 24 h, las transfecciones se realizaron con lipofectamina (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, las mezclas de transfección para cada pocillo contuvieron 0,48 µl de lipofectamina, 0,00075 µg de vector de expresión pcDNA3-PPAR/GAL4, 0,045 µg de vector indicador pUAS(5X)-tk-luc y 0,0002 µg de pCMV-lacZ como control interno para la eficiencia de transactivación. Las células se incubaron en la mezcla de transfección durante 5 h a 37° C en una atmósfera de 10% de CO₂. Entonces, las células se incubaron durante ~48 h en DMEM con alto contenido en glucosa fresco que contenía 5% de suero bovino fetal desprovisto de carbón vegetal, aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomocina ± concentraciones crecientes del compuesto de prueba. Como los compuestos se solubilizaron en DMSO, la células de control se incubaron con concentraciones equivalentes de DMSO; las concentraciones de DMSO finales fueron ≤0,1%, una concentración que se mostró que no efectuaba la actividad de transactivación. Se produjeron lisados celulares usando tampón de lisis indicador (Promega, Madison, WI) según las instrucciones del fabricante. La actividad de la luciferasa en extractos de células se determinó usando tampón de ensayo de luciferasa (Promega, Madison, WI) en un luminómetro ML3000 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). La actividad de β -galactosidasa se determinó usando β -D-galactopiranosido (Calbiochem, San Diego, CA).

El agonismo se determina por comparación de la actividad de transactivación máxima con un agonista de PPAR completo tal como rosiglitazona. Generalmente, si la estimulación máxima de transactivación es inferior al 50% del efecto observado con un agonista completo, entonces el compuesto se designa un agonista parcial. Si la estimulación máxima de transactivación es superior al 50% del efecto observado con un agonista completo, entonces el compuesto se designa un agonista completo. Los compuestos de la presente invención generalmente tienen valores de CE₅₀ en el intervalo de 1 nM a 3000 nM.

C) Estudios *in vivo*

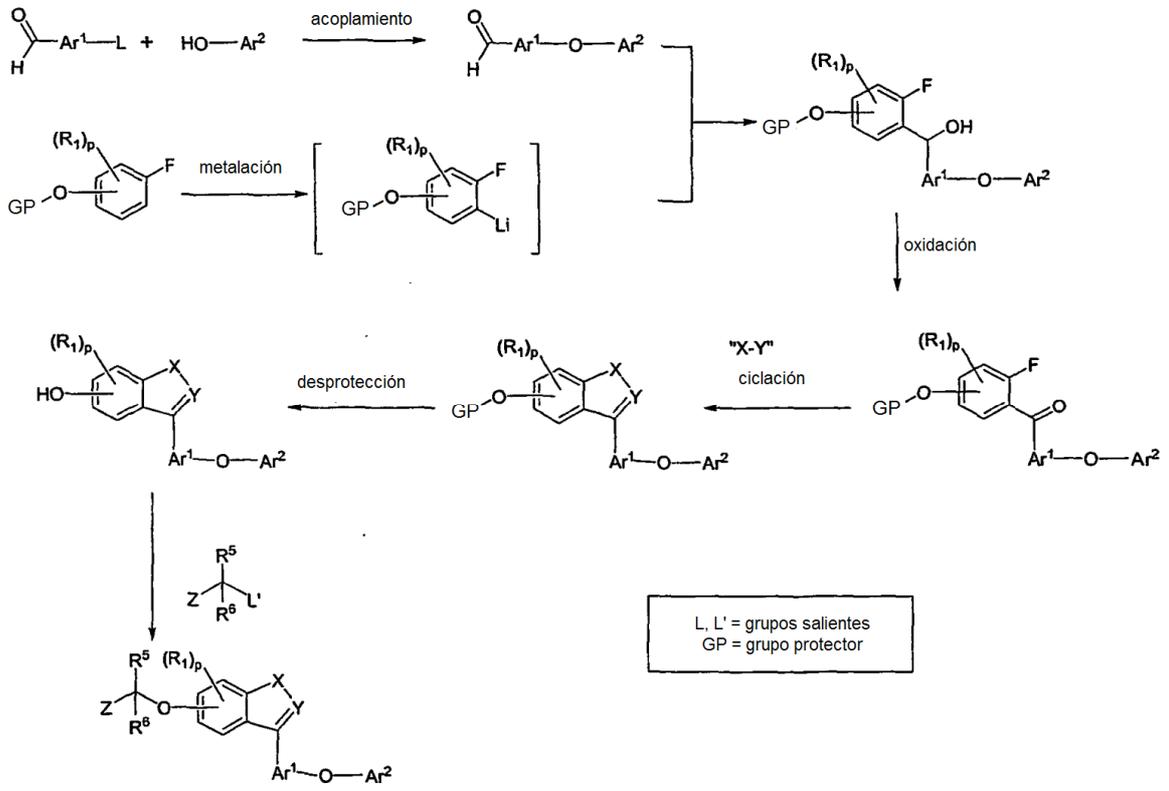
Ratones db/db macho (10-11 semanas de edad C57B1/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) se alojan 5/jaula y se deja acceso a voluntad a pienso para roedores de Purina molido y agua. Los animales, y su comida, se pesan cada 2 días y se dosifican diariamente por sonda nasogástrica con vehículo (0,5% de carboximetilcelulosa) ± compuesto de prueba a la dosis indicada. Las suspensiones de fármaco se preparan diariamente. La glucosa en plasma, y las concentraciones de triglicéridos, se determinan a partir de la sangre obtenida por sangrados de la cola a intervalos de 3-5 días durante el periodo de estudio. Las determinaciones de glucosa y triglicéridos se realizan en un analizador automático Boehringer Mannheim Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Indianápolis, IN) usando plasma heparinizado diluido 1:6 (v/v) con solución salina normal. Los animales delgados son ratones heterocigóticos de la misma edad mantenidos del mismo modo.

Ejemplos

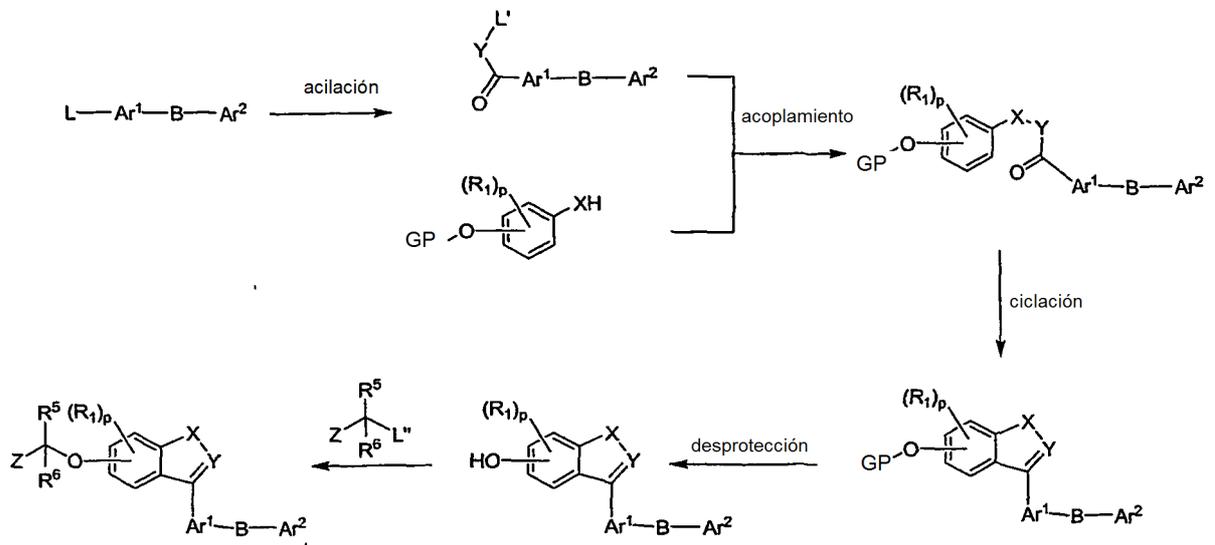
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de la invención. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

El procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención se representa generalmente en los Esquemas 1-2 a continuación.

Esquema 1

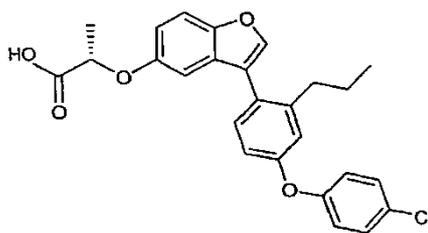


Esquema 2



5 Ejemplo 1

Ácido (2S)-2-({3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1-benzofuran-5-il}oxi)propanoico



Etapa 1. Preparación de 4-clorofenoxibenzaldehído

Una mezcla heterogénea de 4-clorofenol (14,1 g, 0,11 mmoles), 4-fluorobenzaldehído (12,4 g, 0,1 mmoles) y Cs_2CO_3 (65,0 g, 0,20 mmoles) en DMF (400 ml) se agitó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1,2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando esencialmente 4-clorofenoxibenzaldehído puro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. Preparación de 4-(4-clorofenoxi)fenol

El aldehído bruto de la etapa 1 (23,3 g, 0,10 mmoles) se disolvió en diclorometano (500 ml) y se añadieron ácido m-cloroperbenzoico (70%, 50,0 g, 0,20 mmoles) y bicarbonato sódico (25,2 g, 0,30 mmoles). La mezcla heterogénea resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h y luego se extinguió con una disolución acuosa de sulfito de sodio (0,5 M, 500 ml). Después de agitar a 25°C durante 30 min, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 8:2 de hexano y acetato de etilo dando el fenol del título.

Etapa 3. Preparación de 3-[4-(4-clorofenoxi)fenoxi]-1-propeno

Una mezcla del fenol de la etapa 2 (16,5 g, 75 mmoles), bromuro de alilo (10,8 g, 90 mmoles) y carbonato de cesio (48,7 g, 150 mmoles) en DMF (300 ml) se agitó a 25°C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua (1,0 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4. Preparación de 4-(4-clorofenoxi)-2-(2-propenil)fenol

El éter alílico bruto de la etapa 3 (20,0 g) se disolvió en 2,4,6-triclorobenceno (60 ml) y la disolución se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la disolución se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se eluyó secuencialmente con hexano y una mezcla 8:2 de hexano y acetato de etilo dando 4-(4-clorofenoxi)-2-(2-propenil)fenol.

Etapa 5. Preparación de 4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenol

Una mezcla del producto de la etapa 4 (15,7 g, 60 mmoles) y 10% de Pd/C (3,1 g) en acetato de etilo (300 ml) se agitó bajo hidrógeno (1 atm (0,1 MPa)). Después de completarse la reacción (aprox. 30 min), la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró dando 15,7 g del compuesto del título como un aceite que solidificó al reposar.

Etapa 6. Preparación de trifluorometanosulfonato de 4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenilo

A una disolución del fenol de la etapa 5 (2,6 g, 10 mmoles) y etildiisopropilamina (3,5 ml, 20 mmoles) en diclorometano (50 ml) enfriado a -75°C se añadió anhídrido triflórico (2,0 ml, 12 mmoles). La disolución resultante se calentó gradualmente a 0°C y se extinguió con agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente dio un residuo que se redisolvió en éter dietílico y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice dando trifluorometanosulfonato de 4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenilo.

Etapa 7. Preparación de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]etanona

Una mezcla del producto de la etapa 6 (2,0 g, 5,0 mmoles), éter n-butilvinílico (25 mmoles), trietilamina (0,83 ml, 6,0 mmoles), acetato de paladio (0,125 mmoles) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (51,5 mg, 0,125 mmoles) en DMF (25 ml) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el producto del título.

Etapa 8. 2-bromo-1-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]etanona

A una disolución del producto de la etapa 7 (1,2 g, 4,2 mmoles) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota bromo (0,25 ml, 5,0 mmoles). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y se secó sobre sulfato de

magnesio. La eliminación del disolvente dio un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 9. 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-2-(4-metoxifenoxi)etanol

5 Una mezcla del producto de la etapa 8 (0,50 g, 1,4 mmoles), p-metoxifenol (2,8 mmoles) y carbonato de cesio (0,91 g, 2,8 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título como un aceite.

Etapa 10. 3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-5-metoxi-1-benzofurano

10 Una mezcla del producto de la etapa 9 (0,46 g, 1,1 mmoles) y Amberlyst-15 (0,50 g) en xileno (10 ml) se calentó a 140°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 11. 3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1-benzofuran-5-ol

15 A una disolución del producto de la etapa 10 (0,34 g, 0,86 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 1,7 ml, 1,7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 12. Ácido (2S)-2-({3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1-benzofuran-5-il}oxi)propanoico

20 El compuesto del título se preparó según el siguiente procedimiento general usando el fenol de la etapa 11 y (R)-lactato de metilo como sustratos.

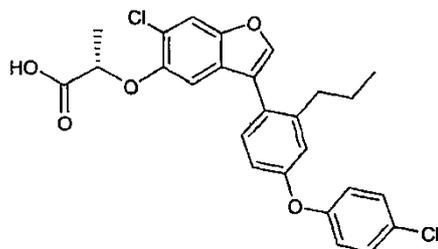
25 *Procedimiento general.* A una disolución de un fenol apropiado (5 mmoles), lactato de metilo (7,5 mmoles) y trifetilfosfina (7,5 mmoles) en THF (30 ml) enfriado en baño de hielo se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (7,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituró con 1:1 de éter dietílico : hexano y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto de acoplamiento. El producto de acoplamiento se disolvió en metanol (50 ml) y se trató con NaOH 2 N (7,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (o ácido acético) a pH 3 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna RP C-18 usando 10-100% de acetonitrilo en sistema de disolvente de gradiente de agua modificado con 0,1% de ácido trifluoroacético dando el producto final.

30 RMN ¹H (600MHz, CD₃OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,52 (q, d = 7,2 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

35 EM (ESI, m/z): 450,9 (M+1).

Ejemplo 2

Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1-benzofuran-5-il}oxi)propanoico

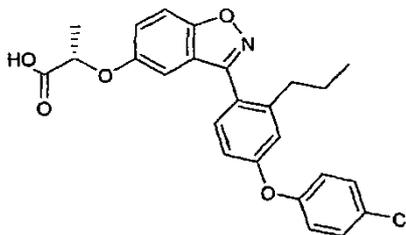


40 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 1, excepto que en la etapa 9 del Ejemplo 1 se usó 3-cloro-4-metoxifenol en lugar de 4-metoxifenol.

RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,77 (t, J = 8,5 Hz, 3H).

Ejemplo 3

Ácido (2S)-2-({3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

Etapa 1. 4-(4-clorofenoxi)-2-propilbenzaldehído

- 5 Una mezcla del triflato de la etapa 6 del Ejemplo 1 (3,98 g, 10 mmoles), trioctilsilano (6,7 ml, 15 mmoles), trietilamina (7,0 ml, 25 mmoles), acetato de paladio (0,22 g, 0,5 mmoles) y difenilfosfina (0,21 g, 0,5 mmoles) en DMF (60 ml) se agitó a 80°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (50 psi (0,3 MPa)) durante 5 h. Entonces, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

10 Etapa 2. (2-fluoro-5-metoxifenil)[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]metanol

- A una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,75 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) enfriado a -75°C se añadió una disolución de n-butil-litio en hexano (1,6 M, 6,3 ml, 10 mmoles). Después de 15 min se añadió 4-fluoroanisol (1,3 g, 10 mmoles) y la disolución se calentó gradualmente a -40°C durante un periodo de 2 h. La disolución se volvió a enfriar a -75°C y rápidamente se añadió una disolución del aldehído de la etapa 1 (1,4 g, 5,1 mmoles) en THF (3 ml).
15 La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 3. [4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil](2-fluoro-5-metoxifenil)metanona

- 20 Una mezcla del producto de la etapa 2 (1,6 g, 4,0 mmoles), N-óxido de N-metilmorfolina (0,70 g, 6,0 mmoles), perrutenato de tetrapropilamonio (70 mg, 0,2 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å (1,6 g) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (60 ml) y se filtró a través de un trayecto corto de gel de sílice. La eliminación del disolvente dio el producto del título.

Etapa 4. (Z)-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil](2-fluoro-5-metoxifenil)metanonaoxima

- 25 Una mezcla del producto de la etapa 3 (1,6 g, 4,0 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (2,8 g, 40 mmoles) y acetato sódico (3,3 g, 40 mmoles) en etanol (40 ml) se agitó en un tubo cerrado a 60°C durante 48 h. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto de oxima.

Etapa 5. 3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-5-metoxi-1,2-bencisoxazol

- 30 Una mezcla de la oxima de la etapa 4 (1,4 g, 3,3 mmoles) y carbonato de cesio (2,1 g, 6,7 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 80°C durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 6. 3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-ol

- 35 A una disolución del producto de la etapa 5 (1,0 g, 2,5 mmoles) en diclorometano (15 ml) enfriado a 0°C se añadió una disolución de tribromuro de boro en heptano (1,0 M, 5,0 ml, 5,0 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 30 min y luego se vertió en bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 2H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

- 40 EM (ESI, m/z): 380,1(M⁺+1).

Etapa 7. Ácido (2S)-2-({3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

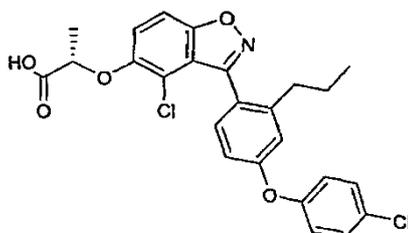
El fenol de la etapa 6 (0,38 g, 1,0 mmol) y (R)-lactato de metilo (0,16 g, 1,5 mmoles) se hicieron reaccionar según el procedimiento general descrito en la etapa 11 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,94-7,0 (m, 2H), 4,83 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,53 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 452,1 ($M+1$).

5 Ejemplo 4

Ácido (2*S*)-2-({4-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico



Etapa 1. 4-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-ol

10 A una disolución de producto de fenol obtenido de la etapa 6 del Ejemplo 3 (0,38 g, 1,0 mmol) y diisobutilamina (18 μl , 0,10 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de sulfuro (80 μl , 1,0 mmol) durante 10 min. La disolución resultante se agitó a 25°C durante 1 h y luego se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con disolución 2 N de sulfito de sodio. Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexano : acetato de etilo dando el producto del título como un sólido.

15 EM (ESI, m/z): 415,2 (M^++1).

Etapa 2. Ácido (2*S*)-2-({4-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

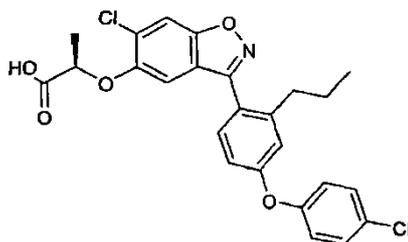
El producto de fenol de la etapa 1 (0,38 g, 0,9 mmoles) y (*R*)-lactato de metilo (0,16 g, 1,5 mmoles) se hicieron reaccionar según el procedimiento general descrito en la etapa 11 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido blanco.

20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 4,91 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 486,1 (M^++1).

Ejemplo 5

25 Ácido (2*R*)-2-({6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico



Etapa 1. Preparación de 4-fluoro-2-cloro-3-(trimetilsilil)anisol

30 A una disolución de 2-cloro-4-fluoroanisol (16,5 g, 100 mmoles) en THF (500 ml) enfriado a -75°C se añadió gota a gota una disolución de *t*-BuLi en pentano (1,7 M, 61,8 ml, 105 mmoles). La reacción se mantuvo a -75°C durante 15 min, se extinguió a -75°C con trimetilclorosilano (19,0 ml, 150 mmoles) y finalmente se vertió en una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de hexano : éter dietílico dando el producto del título.

Etapa 2. Preparación de [4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3-(trimetilsilil)fenil][4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]metanol

35 A una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,75 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) enfriado a -75°C se añadió una disolución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M, 6,3 ml, 10 mmoles). Después de 15 min se añadió 4-fluoro-2-cloro-3-

(trimetilsilil)anisol (2,3 g, 10 mmoles) y la disolución se calentó gradualmente a -40°C durante un periodo de 2 h. La disolución se volvió a enfriar a -75°C y se añadió rápidamente una disolución del aldehído de la etapa 1 del Ejemplo 3 (1,4 g, 5,0 mmoles) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 3. Preparación de [4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil][4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil]metanona

Una mezcla del producto de la etapa 2 (1,9 g, 3,7 mmoles), N-óxido de *N*-metilmorfolina (0,70 g, 6,0 mmoles), perrutenato de tetrapropilamonio (70 mg, 0,2 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å (2,0 g) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (60 ml) y se filtró a través de un trayecto corto de gel de sílice. La eliminación del disolvente dio el producto bruto. El producto bruto se disolvió en THF (20 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 5,6 ml, 5,6 mmoles) durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 4. Preparación de (Z)-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil](4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)metanonaoxima

Una mezcla del producto de la etapa 3 (1,4 g, 3,2 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (2,2 g, 32 mmoles) y acetato sódico (2,6 g, 32 mmoles) en etanol (30 ml) se agitó en un tubo cerrado a 60°C durante 72 h. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto de oxima.

Etapa 5. Preparación de 6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-5-metoxi-1,2-bencisoxazol

Una mezcla de la oxima de la etapa 4 (1,2 g, 2,7 mmoles) y carbonato de cesio (1,7 g, 5,4 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 80°C durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 6. Preparación de 6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-ol

A una disolución del producto de la etapa 5 (0,82 g, 1,9 mmoles) en diclorometano (15 ml) enfriado a 0°C se añadió una disolución de tribromuro de boro en heptano (1,0 M, 3,8 ml, 3,8 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 30 min y luego se vertió en bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 7. Preparación de ácido (2*R*)-2-((6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

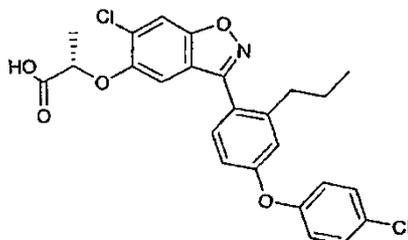
El fenol de la etapa 6 (0,38 g, 1,0 mmol) y (*S*)-lactato de metilo (0,16 g, 1,5 mmoles) se hicieron reaccionar según el procedimiento general descrito en la etapa 11 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 486,1 (M⁺+1).

Ejemplo 6

Ácido (2*S*)-2-((6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico



El fenol de la etapa 6 del Ejemplo 5 (0,42 g, 1,0 mmol) y (*R*)-lactato de metilo (0,16 g, 1,5 mmoles) se hicieron reaccionar según el procedimiento general descrito en la etapa 11 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido blanco.

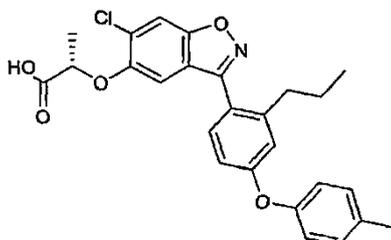
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 486,1 (M⁺+1).

Los compuestos de los Ejemplos 7 a 11 se prepararon según procedimientos similares a aquellos descritos por los Ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 7

- 5 Ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-metilfenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

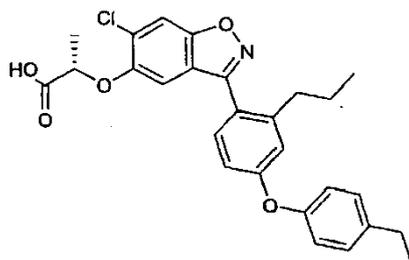


RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

- 10 EM (ESI, m/z): 466,2 (M+1).

Ejemplo 8

- Ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[4-(4-etilfenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

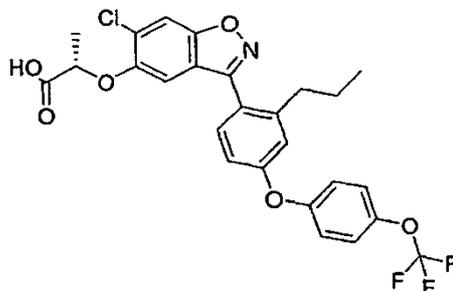


- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,84 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 480,3 (M+1).

Ejemplo 9

- Ácido (2S)-2-[(6-cloro-3-{2-propil-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi]propanoico



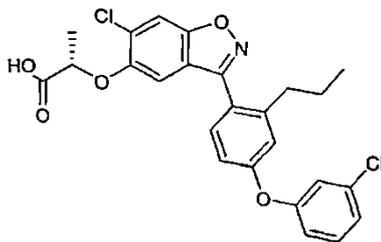
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,82 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,52 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 536,2 (M+1).

- 25

Ejemplo 10

Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[4-(3-clorofenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

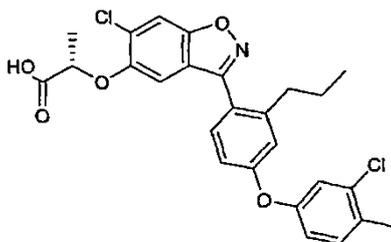


5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 8,0 Hz, 1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,5, 3,0, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,85 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 486,1 (M+1).

Ejemplo 11

10 Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenoxi)-2-propilfenil]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

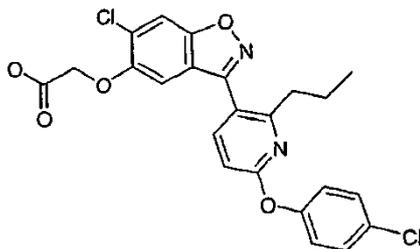


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,83 (q, J = 4,83 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,53 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

15 EM (ESI, m/z): 500,2 (M+1).

Ejemplo 12

Ácido ((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)acético

**Etapa 1. Preparación de 2,6-dicloronicotinato de metilo**

20 A una disolución de ácido 2,6-dicloronicotínico (52 g, 0,27 moles) en benceno: MeOH (7:1, 1,0 l) se añadió gota a gota una disolución de (trimetilsilil)diazometano (1 M en heptano) hasta que cesó el desprendimiento de gas y persistió el color amarillo (aprox. 320 ml, 1,2 equiv.). Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:1 de hexano : acetato de etilo dando el producto como un sólido blanco.

25 Etapa 2. Preparación de 2-cloro-6-(4-clorofenoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla del producto de la etapa 1 (54 g, 0,26 moles), p-clorofenol (31,7 g, 0,25 moles) y carbonato de cesio (101,4 g, 0,31 moles) en DMF anhidra (1,0 l) se agitó a 25°C durante aproximadamente 2 h o hasta que quedó menos del 5% del material de partida. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en agua (2,5 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 300 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El

producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:1 de hexano : acetato de etilo proporcionando el producto del título.

Etapa 3. Preparación de 6-(4-clorofenoxil-2-propilnicotinato de metilo

5 A una disolución de producto de la etapa 2 (73,0 g, 0,245 mol) y Fe(acac)₃ (4,3 g, 12,2 mmoles) en THF (1,2 l) enfriado a -30°C se añadió una disolución de cloruro de *n*-propilmagnesio (2 M en Et₂O, 245 ml, 0,49 moles) durante 45 min, a la vez que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de -30°C. La mezcla de reacción de color oscuro se agitó durante 15 min adicionales y se vertió en una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (1,5 l). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (1 x 250 ml). Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 100% de hexano y luego con 15:1 de hexano : acetato de etilo para proporcionar el producto del título como un aceite.

Etapa 4. Preparación de [6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]metanol

15 A una disolución del producto de la etapa 3 (48 g, 157 mmoles) en tolueno (500 ml) enfriado a -75°C se añadió una disolución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 314 ml, 314 mmoles) durante un periodo de 45 min. Después de 30 min adicionales a -75°C, la mezcla de reacción se vertió en una disolución fría en hielo de ácido clorhídrico 1 N (1,5 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:1 de hexano : acetato de etilo dando el producto del título como un aceite.

Etapa 5. Preparación 6-(4-clorofenoxi)-2-propilnicotinaldehído

20 Una mezcla del producto de la etapa 4 (30,5 g, 110 mmoles), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (19,3 g, 165 mmoles), perrutenato de tetrapropilamonio (1,9 g, 5,5 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å (55 g) en diclorometano (500 ml) se enfrió con un baño de agua a 20°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (1,5 l), se agitó durante 15 min y se filtró a través de un trayecto corto de gel de sílice. La eliminación del disolvente dio el producto del título como un aceite amarillo claro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 276,1 (M⁺+1).

Etapa 6. Preparación de [4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3-(trimetilsilil)fenil][4-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]metanol

30 A una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (27,5 g, 100 mmoles) en THF (500 ml) enfriado a -75°C se añadió una disolución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M, 63 ml, 100 mmoles). Después de 15 min se añadió 4-fluoro-2-cloro-3-(trimetilsilil)anisol (23 g, 100 mmoles) y la disolución se calentó gradualmente a -50°C durante un periodo de 2 h. La disolución se volvió a enfriar a -75°C y se añadió rápidamente una disolución del aldehído de la etapa 5 (21 g, 75 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 7. Preparación de [4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil][4-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]metanona

40 Una mezcla del producto de la etapa 6 (19,0 g, 37 mmoles), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (7,0 g, 60 mmoles), perrutenato de tetrapropilamonio (0,70 g, 2,0 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å (20 g) en diclorometano (200 ml) se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (600 ml) y se filtró a través de un trayecto corto de gel de sílice. La eliminación del disolvente dio el producto bruto. El producto bruto se disolvió en THF húmedo (200 ml, 2% de agua) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 56 ml, 56 mmoles) durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 8. Preparación de [4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3-(trimetilsilil)fenil][4-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]metanona oxima

45 Una mezcla del producto de la etapa 7 (14 g, 32 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (22 g, 320 mmoles) y acetato sódico (26 g, 320 mmoles) en etanol (300 ml) se agitó en un tubo cerrado a 60°C durante 72 h. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando la oxima del título.

Etapa 9. Preparación de 6-cloro-3-[4-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-5-metoxi-1,2-bencisoxazol

50 Una mezcla de la oxima de la etapa 8 (12,0 g, 27 mmoles) y carbonato de cesio (17 g, 54 mmoles) en DMF (200 ml) se agitó a 80°C durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 10. Preparación de 6-cloro-3-[4-(clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-ol

El producto de la etapa 9 (4,3 g, 10 mmoles) y el complejo de tribromuro de boro-sulfuro de dimetilo (12,4 g, 40 mmoles) se mezclaron en dicloroetano (100 ml). La disolución resultante se calentó a 85°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,80 (s a, 1H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 11. Preparación de ácido ((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)acético

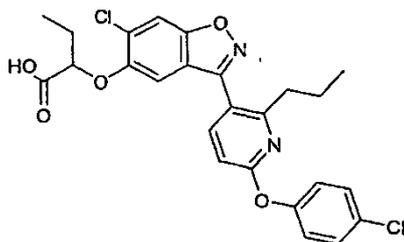
Una mezcla del fenol de la etapa 10 (0,42 g, 1,0 mmol), bromoacetato de metilo (0,23 g, 1,5 mmoles) y carbonato de cesio (0,49 g, 1,5 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. El residuo se recogió en metanol (10 ml) y se trató con NaOH 2 N (1,5 ml) durante 1 h. La mezcla se acidificó con ácido acético (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa sobre una columna de RP-C18 usando 10-100% de acetonitrilo en el sistema de disolvente de gradiente de agua modificado con 0,1% de ácido acético dando el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,70 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 473,2 (M⁺+1).

Ejemplo 13

Ácido 2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)butanoico



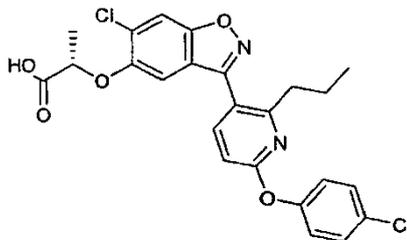
El compuesto del título se preparó según el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 12, excepto que se usó bromopropanoato de metilo en lugar de bromoacetato de metilo en la etapa 11.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 501,3 (M⁺+1).

Ejemplo 14

Ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

Etapa 1. (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoato de metilo

A una disolución del hidroxibencisoxazol de la etapa 10 del Ejemplo 12 (2,1 g, 5,0 mmoles), (*R*)-lactato de metilo (0,78 g, 7,5 mmoles) y trifenilfosfina (2,0, 7,5 mmoles) en THF (30 ml) enfriado en baño de hielo se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (1,3 g, 7,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituró con 1:1 de éter dietílico : hexano (20 ml) y la mezcla se filtró a través de una columna de gel de sílice dando el producto

del título.

Etapas 2. Ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

El éster de la etapa 1 (2,3 g, 4,5 mmoles) se disolvió en metanol (45 ml) y se trató con NaOH 2 N (4,5 ml, 9,0 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético (2,0 ml) y el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y la disolución resultante se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, el ácido crudo se recrystalizó en éter-hexano (1:10) dando el producto del título como un sólido blanco.

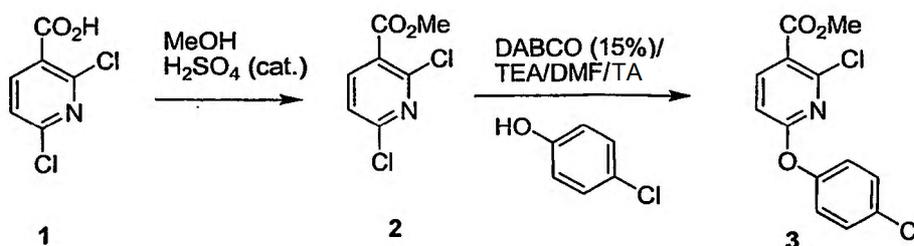
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,62 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 486,9 (M⁺+1).

Procedimiento alternativo de síntesis del Ejemplo 14

El ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico, que es el compuesto del Ejemplo 14, también se ha preparado por la siguiente ruta de múltiples etapas. Es **S-14** en la etapa 9 y 10 de la siguiente secuencia:

Etapas 1 y 2. Esterificación y formación de éter arílico

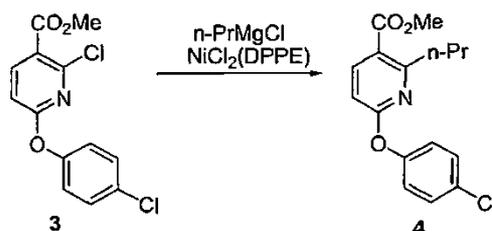


A una disolución de ácido 2,6-dicloronicotínico (1) (19,2 g, 0,10 moles) en MeOH (100 ml) se añadieron gota a gota 5,56 ml (0,10 moles) de H₂SO₄ concentrado. Se observó un aumento de la temperatura de ~15°C. La disolución resultante se calentó a 60°C durante 8-14 h.

La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y luego se vertió en una mezcla bifásica que contenía IPAc (220 ml) y K₂CO₃ ac. (20,7 g en 117,3 g de agua) a TA con agitación. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ sat. (80 ml) y luego agua (80 ml). La disolución de IPAc aislada se sometió a un cambio de disolvente a DMF (80 ml) a vacío.

Una disolución de 4-clorofenol (12,2 g, 0,095 mol) en 36,6 ml de DMF se añadió a temperatura ambiente a la disolución anterior (19,6 g de éster 2, 0,095 moles), seguido de la adición de trietilamina (17,3 ml, 0,124 moles) a 20-22°C durante 15 min. Se añadió DABCO sólido (1,6 g, 14,2 mmoles) a la disolución resultante en una porción. Se observó un aumento de la temperatura de ~3°C. Se usó un baño de agua para mantener la temperatura de reacción. La reacción se agitó a 22-24°C durante 4-5 h mientras que se monitorizó por CL hasta que se consumió todo el 4-clorofenol, produciendo una suspensión clara. Se añadieron AcOH (2,72 ml, 47,5 mmoles) e IPA (57,5 ml) a la suspensión clara, seguido de agua fría (30 ml) para mantener la temperatura interna a 20-25°C. Cuando se añadió el agua se formó primero una disolución transparente, y luego se formó una suspensión de producto. Después de agitar a TA durante 0,5 h se añadió agua adicional (86 ml) durante 0,5 h. Después de agitar la suspensión a TA durante 1-2 h se filtró. La torta de filtración se lavó con disolventes mixtos (60 ml de IPA:H₂O = 1:1). El sólido aislado se secó en un horno a vacío a 50°C durante 8 h proporcionando el producto como sólido tipo algodón blanco.

Etapas 3. Propilación

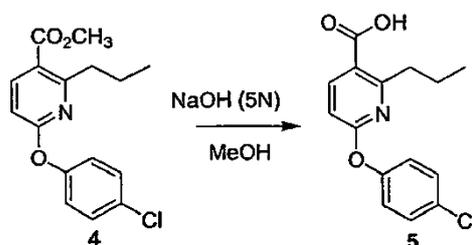


A una disolución de 2-cloro-6-(4-clorofenoxi)nicotinato de metilo (12,53 g, 42,03 mmoles) y NiCl₂dppe (111 mg, 0,5% en moles) en THF (63 ml) se añadió *n*-PrMgCl (2,0 M en éter dietílico, 22,5 ml, 45,0 mmoles) durante ½ h. La

reacción se envejeció a 25°C a 28°C durante 15 minutos.

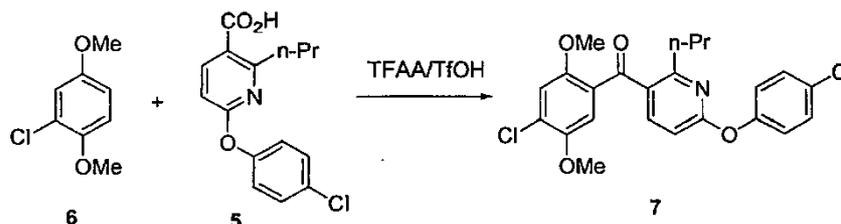
- Entonces, la reacción se inactivó con 10% de disolución de ácido cítrico (120 ml) y se diluyó con MTBE (120 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se cortó y se lavó con 10% de disolución de NaCl (120 ml). La fase orgánica (188 ml) se concentró a 90 ml (1/2 volumen) y luego se añadieron 90 ml de MeOH. El volumen se redujo de nuevo a 90 ml por destilación a vacío. Esto se repitió 2 veces adicionales para completar el cambio de disolvente a MeOH. El volumen final fue aproximadamente 90 ml.

Etapa 4. Hidrólisis de éster metílico



- A la disolución de 4 de antes se añadió NaOH 5 N (13 ml, 65 mmoles). La mezcla se calentó a 68°C durante 2,5 h. El ensayo de CL mostró que la reacción se había completado. La reacción también puede ejecutarse a 50°C, en cuyo caso está normalmente completa en 4 h. Luego se añadió agua (90 ml) a la disolución a 68°C, seguido de 36 ml de 20% de ácido cítrico. El producto cristalizó en la disolución. Luego se añadió agua (90 ml). La suspensión se agitó durante 2 h y luego se filtró. La torta blanca se lavó con 150 ml de agua/MeOH (2:1) y se secó en un horno a 62°C durante la noche.

15 Etapa 5. Acilación de Friedel-Crafts



- A un recipiente de fondo redondo de 100 l se cargó el ácido nicotínico 5 (7200 g, 24,68 moles), que luego se disolvió en 17 l de anhídrido trifluoroacético (TFAA). Se añadió dimetoxiclorobenceno (6337 ml, 44,42 moles), seguido de la adición lenta de ácido trifílico (4426 ml, 2 equivalentes), a la vez que se mantenía la temperatura a <40°C. Se unió un condensador de reflujo, y la reacción se calentó a 42°C y se agitó durante la noche. La reacción se ensayó, que muestra una conversión del 70% en masa de 5 a 7.

- Se hizo una carga de ácido trifílico adicional (440 ml, 0,20 equivalentes), y un sistema de destilación se sustituyó por el condensador de reflujo. El lote se calentó a 55°C, y se destilaron ~9 l de TFAA en un matraz de fondo redondo de 22 l enfriado en hielo. El lote se envejeció a 55°C durante 4 horas. En este momento, la reacción había alcanzado la completitud.

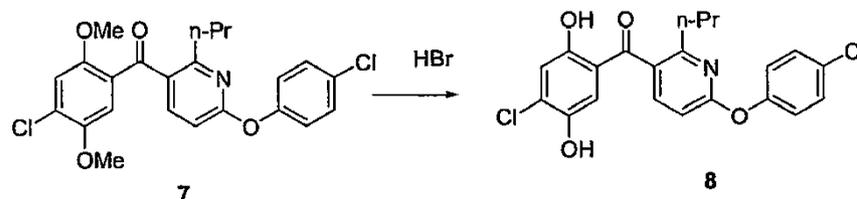
- La reacción se enfrió a temperatura ambiente con un baño de hielo, y luego se inactivó en un extractor de 100 l a 0°C sobre 30 l (6 equivalentes molares) de KOH 5 N y 25 l (3,5 volúmenes) de tolueno, manteniéndose la temperatura a <50°C durante 1 hora. El matraz de 100 l se aclaró en el extractor con 2 x 2 l de tolueno y 2 x 2 l de KOH 5 N. Las fases se separaron a temperatura ambiente, y la fase orgánica se lavó con 18 l de HCl 1 N.

- La disolución orgánica se transfirió de nuevo al recipiente de 100 l aclarado y se trató con Darco G-60 (3,6 kg, 50% en peso). La mezcla de disolución y el carbón se calentaron a 35°C durante 30 min. Entonces, la mezcla de carbón vegetal se filtró a través de una almohadilla de Solka flocc, se aclaró con 8 l de tolueno y se transfirió a vacío una través de Poly cap 5 uM en un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente limpio, con una marca en el nivel de 16 l. El matraz de 100 l se unió a un concentrador de lotes y se destiló hasta la marca de 16 l a 35°C. En este momento, el lote se sembró con 10 g de cristales de siembra de 7 obtenidos de un lote anterior, y empezó la adición de heptano. Después de añadirse 20 l de heptano, la suspensión se volvió espesa. El lote se calentó a 55°C y se añadieron 4 l adicionales de heptano llevando el volumen del lote total hasta la marca de 40 l. La suspensión se envejeció a 55°C durante 15 minutos con agitación rápida. En este momento empezó una destilación a volumen constante con la adición de heptano, y la temperatura del lote se enfrió y luego se mantuvo entre 30 y 35°C. Al lote se añadió un total de 80 l de heptano (incluyendo los 24 l originales). La composición del disolvente se comprobó por RMN ¹H, y se encontró que contenía 94% en moles de heptano.

Entonces, la suspensión se calentó a 65°C y se permitió que se enfriara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche.

5 La suspensión se filtró, y el matraz se aclaró con 9 l de una mezcla de 95% de heptano / 5% de tolueno. Entonces, la torta se lavó en suspensión con 9 l de 95% de heptano / 5% tolueno, y luego 18 l de heptano. El producto 7 se secó sobre la frita bajo una corriente de N₂ a temperatura ambiente.

Etapa 6. Desmetilación de 7 a 8



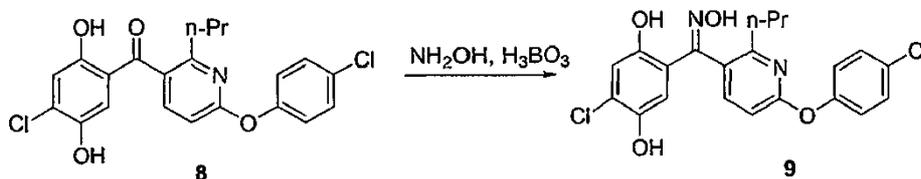
10 En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 200 ml visualmente limpio se cargaron 11,1 g de 93,5% en peso de dimetoxicetona 7 sólida (25 mmoles), HBr (48% acuosa, 50 ml, 0,5 moles) y HOAc (50 ml, 5x vol). La suspensión se calentó a 100°C (temp. de conexión) en 0,5 horas, y la temperatura interna se estabilizó gradualmente a 95-95,5°C.

La suspensión se volvió marrón oscura en el plazo de dos horas después de que la temperatura de reacción alcanzara 90°C. El calentamiento adicional durante una hora generó gradualmente cristales amarillos brillantes, y el precipitado se volvió más espeso con el tiempo. La reacción se agitó a 95-95,5°C (T interna) durante 24 horas.

15 El lote se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó secuencialmente con 50 ml de HOAc (lavado de desplazamiento), 50 ml de HOAc (lavado de suspensión) y 5% de MeOH en agua (3 x 50 ml, lavados de suspensión). El producto aislado se secó a ta a vacío durante el fin de semana.

Entonces, el producto en polvo seco se suspendió en 5% de MeOH en agua (100 ml) durante 4 horas y se filtró. La torta de filtración se lavó con 50 ml de agua y se secó a vacío dando el producto final como base libre.

Etapa 7. Formación e isomerización de oximas



20 A un matraz redondo de 4 bocas de 100 l, con agitador mecánico, condensador de reflujo, termopar y línea de nitrógeno/vacío se cargó n-propanol (24 l), dihidroquinonacetona (7,598 kg, 89% de pureza, 6,762 kg de ensayo, 12,38 moles) y ácido bórico (808 g, 13,07 moles). Entonces se vertió hidroxilamina (2,3 l, 37,60 moles) en el matraz. La reacción se calentó a reflujo (90-92°C) durante 60 minutos.

25 La reacción se enfrió a 30°C y se transfirió a un extractor de 180 l que contenía 35 l de agua. Se añadieron 15 l de agua y 50 l de MTBE al extractor y la mezcla se agitó vigorosamente y se dejó sedimentar. La fase acuosa del fondo se cortó. La fase orgánica se lavó con 50 l de 20% en peso de NaCl (ac) y luego con 18 l de 20% en peso de NaCl (ac).

30 La fase orgánica se agitó con 3 kg de sulfato de sodio y 1 kg de DARCO G-60 y se filtró a través de un lecho de Solkaflor. El lecho de la torta se aclaró con 15 l de MTBE. El filtrado se concentró a aproximadamente 20 l a 35-40°C, 20-25 in. Hg. Se alimentó n-propanol (60 l) y se destiló a 35-40°C, 28-30 in. Hg, a la vez que se mantenía un volumen constante de 20 l. El KF del lote final fue 860 ppm de agua.

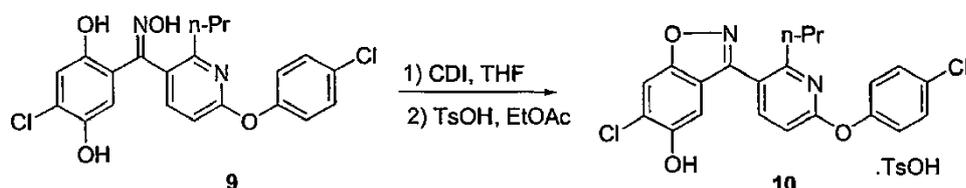
35 La disolución resultante se calentó en una olla de vapor a 93-97°C. La reacción se monitorizó para la conversión de la isomerización. Después de 6 horas, el lote se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se muestrearon 200 ml del lote para la formación de semillas. A la disolución de agitación se añadieron 50 ml de agua, y luego se añadió 1 g de semilla, y el lote se envejeció para forma un lecho de semillas. Los 250 ml restantes de agua se añadieron para completar la cristalización.

40 Al lote se añadieron 5 l de agua, seguido de la suspensión de semillas. La mezcla se envejeció, dando una suspensión espesa. Los 25 l restantes de agua se añadieron durante 1 hora. La suspensión se calentó a 50°C y se enfrió a temperatura ambiente.

El sólido se aisló por filtración. La torta se lavó con 2:1 de agua/n-propanol (8 l, 8 l, 12 l, 12 l), agua (8 l), luego hexanos (12 l, 8 l). El sólido se secó sobre el filtro bajo una tienda de nitrógeno. La E-oxima se obtuvo como un sólido

naranja.

Etapa 8. Formación de bencisoxazol



5 A un recipiente cilíndrico de 100 l con serpentines de refrigeración, termopar y entradas de nitrógeno/vacío se cargó THF (23 l) y la oxima (4,953 kg, 4,661 kg de ensayo, 10,76 moles). La disolución marrón oscura se enfrió a -15°C. Se añadió CDI (2,70 kg, 16,65 moles) en dos porciones durante 10 minutos. La reacción se envejeció a -5 - 0°C durante 1 hora.

Entonces, la reacción se calentó hasta 25°C. Se añadió MeOH (1,3 l) y la disolución se envejeció durante 1 hora.

10 A la reacción se añadieron 35 l de MTBE, 20 l de agua y 2,5 l de 85% de ácido fosfórico con agitación vigorosa. Después de sedimentar, la fase acuosa del fondo se cortó. La fase orgánica se lavó con agua (20 l), Na₂CO₃ 0,5 M (2 x 20 l), H₃PO₄ 1 M (20 l), luego 10% en peso de KH₂PO₄ (4 l).

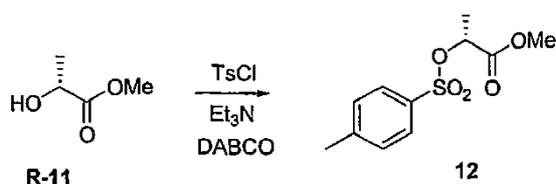
El lote se agitó con 1 kg de DARCO G-60 durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de Solkaflok y el lecho se lavó con 14 l de MTBE.

15 El filtrado se alimentó en un matraz de fondo redondo de 100 l equipado con agitador mecánico, termopar y entrada de nitrógeno, y se unió a un concentrador de lotes. El lote se alimentó y se destiló a 35-40°C, 16-20 in. Hg, manteniendo el volumen del lote a 20 - 25 l. Luego se alimentó EtOAc (40 l) y se destiló a 35-40°C, 20-23 in. Hg, a un volumen constante de 15-20 l.

20 A un recipiente cilíndrico de 100 l con serpentines de refrigeración se cargaron EtOAc (20 l) y TsOH/H₂O (2,304 kg, 12,11 moles) y la mezcla se calentó a 35-45°C para disolverse. La disolución de ácido se alimentó al lote de isoxazol con destilación adicional, manteniendo un volumen constante de 25 l. Se destilaron 20 l adicionales de EtOAc para secar azeotrópicamente la mezcla. Empezó a formarse una suspensión, y continuó espesándose con la adición y concentración. El KF final fue 400 ppm de agua. El lote se calentó a 60°C y se dejó que se enfriara lentamente a temperatura ambiente durante la noche.

25 El producto sólido se aisló por filtración. La torta se lavó con EtOAc (16 l), luego con MeCN (24 l), y se secó sobre el filtro bajo una tienda de nitrógeno. El tosilato de bencisoxazol se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

Etapa 9A. Formación de tosilato de lactato



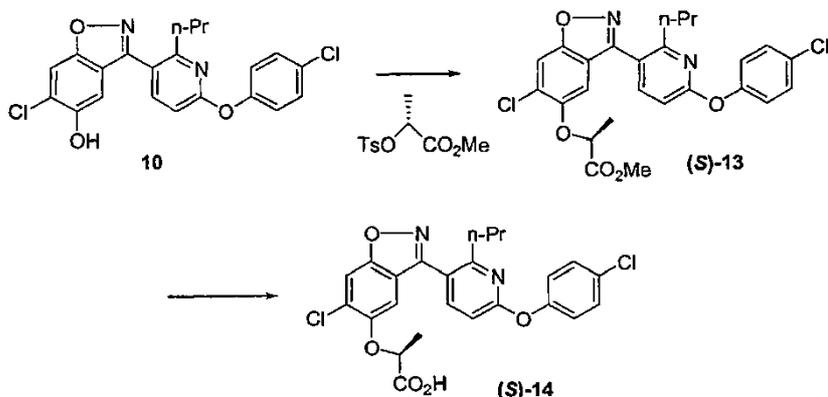
30 A un matraz de fondo redondo de 50 l se añadieron 1,50 kg de R-lactato de metilo, que luego se disolvieron en EtOAc (7,5 l) con 3,02 kg de cloruro de tosilo. El lote se enfrió con hielo a 6°C. En la mezcla se notó una leve endotermia.

Se disolvieron DABCO (242 g) y trietilamina (3,01 l) por separado en 7,5 l de EtOAc. La disolución se cargó en un recipiente de 50 l, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La reacción se envejeció 2 h a temperatura ambiente. Se observó una exotermia retrasada de leve a moderada. Durante la adición se formó una suspensión blanca.

35 A un extracto de 50 l se añadieron 4 l de agua y 3 l de EtOAc con agitación. El agua (3,5 l) se añadió al recipiente de reacción, y la disolución bifásica se transfirió al extractor. Entonces, el recipiente se aclaró con 4,5 l de EtOAc. A la extracción agitada se añadieron 7,5 l de HCl 2 N, llevando el volumen de extracción total a 40 l. La extracción se envejeció 10 min y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 7,5 l de agua y luego 15 l de 4% de NaHCO₃ (ac). Entonces, la disolución orgánica se transfirió a garrafas de plástico limpio y se secó sobre Na₂SO₄ (5 kg) en las garrafas.

40 Entonces, el lote se filtró a través de un filtro Poly cap 20 µm en un evaporador rotatorio Buchi, dando el producto como un aceite que contenía acetato de etilo residual (3% en peso) y 700 ppm de agua. El lote se transfirió a un recipiente y se almacenó en un cuarto frío hasta que se usó. El producto tuvo un ee del 98,2%.

Etapa 9. Unión de lactato de metilo



5 A un matraz de fondo redondo de 100 l se añadió tosilato de bencisoxazol 10 (5,7 kg, 10 moles), luego polvo de K_2CO_3 (5,7 kg, 42 moles) y luego 25 l de DMSO. Se notó una ligera exotermia. La reacción se agitó durante 10 min, y la mezcla se desgasificó y se dispuso bajo N_2 . La suspensión se enfrió a $<30^\circ C$ y se añadió el tosilato de lactato 12 (2,8 kg, 11 moles). La mezcla se agitó durante 2-4 h hasta que la HPLC mostró $>98\%$ de conversión. A la reacción se añadieron 20 l de MTBE y 30 l de agua fría. El agua fría se añadió para moderar la ligera exotermia en la extinción. Las fases se agitaron durante 10 min.

10 La mezcla se transfirió a un recipiente cilíndrico de 180 l, y se añadieron 30 l adicionales de MTBE y 30 l de agua fría. Las fases se cortaron y la fase acuosa se retroextrajo con 25 l de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 18 l de 2% de $NaHCO_3$. La fase orgánica final se alimentó con destilación concurrente a un matraz de fondo redondo de 100 l y el disolvente se cambió a acetonitrilo. El lote se mantuvo a $25-30^\circ C$ para evitar la cristalización.

15 El volumen de lote se ajustó a 45 l con acetonitrilo y se añadieron 36 l de agua lentamente (el producto cristaliza después de añadir 4 l de agua). Después de envejecer durante la noche, el lote se filtró y la torta se lavó con 10 l de 1/1 de MeCN/agua. Se secó con succión éster metílico sólido **S-13** sobre el embudo bajo flujo de nitrógeno durante 4 días.

Etapa 10. Hidrólisis y cristalización final

20 En un recipiente cilíndrico de 50 l, el éster metílico **S-13** (2,3 kg) se disolvió en 12,5 l de MeCN y se mezcló con 10 l de NaOH 1 N. La disolución se envejeció durante 2-3 h a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (25 l), seguido de HCl conc. para llevar el pH a 2-3 (0,85 l). Las fases resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con 15 l de salmuera y se secó con Na_2SO_4 y 0,7 kg de Ecorsorb C-933. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 10 l de tolueno. En un matraz de fondo redondo de 100 l, el filtrado se concentró en lotes a 15 l.

25 Entonces, el volumen de lote se ajustó a 18 l (8 l de tolueno/kg de producto). El lote se calentó a $50^\circ C$ y se añadieron 56 l de metilciclohexano a $50^\circ C$. El lote se sembró con cristales de los lotes anteriores después de añadir 18 l de metilciclohexano. El lote se enfrió lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 10 min por grado) dando el producto cristalino **S-14**. El lote se espesó a aproximadamente $39^\circ C$. El lote se enfrió adicionalmente a temperatura ambiente durante 4-8 h. Se envejeció un total de 16 h.

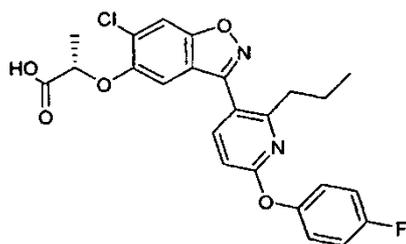
30 El lote se filtró y la torta se lavó con 10 l de 4:1 de metilciclohexano/tolueno, luego 2 x 10 l de metilciclohexano. Se secó sobre la olla de filtro a vacío y flujo de nitrógeno durante la noche, y luego se transfirió a un horno a vacío y se secó con flujo de nitrógeno durante la noche.

El compuesto 10 en la preparación anterior puede usarse como producto intermedio en la preparación de cualquiera de los compuestos desvelado en los Ejemplos 12-19.

35 Los compuestos en los Ejemplos 15 a 19 a continuación se prepararon según procedimientos similares a aquellos descritos por los Ejemplos 12 a 14.

Ejemplo 15

Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-fluorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

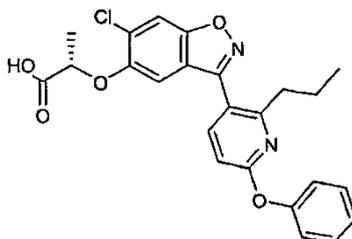


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,76 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

5 EM (ESI, m/z): 471,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 16

Ácido (2S)-2-[[6-cloro-3-(6-fenoxi-2-propilpiridin-3-il)-1,2-bencisoxazol-5-il]oxi]propanoico

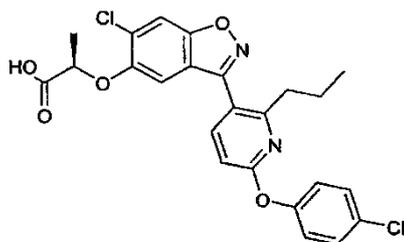


10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,47 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,66 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 453,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 17

Ácido (2R)-2-((6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

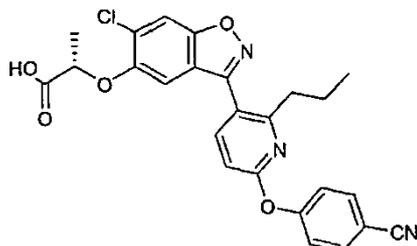


15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,62 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 486,9 ($\text{M}^+ + 1$).

20 Ejemplo 18

Ácido (2S)-2-((6-cloro-3-[6-(4-cianofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il)oxi)propanoico

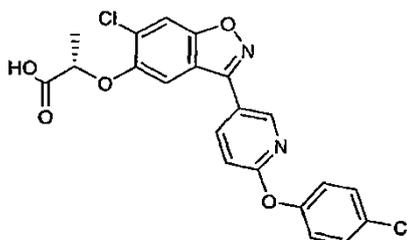


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,82 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,71 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,63 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 478,22 ($M^+ + 1$).

5 Ejemplo 19

Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-1,2-bencisoxazol-5-il}oxi)propanoico

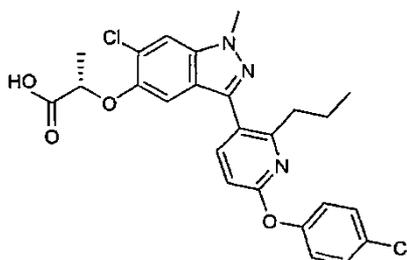


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,02 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).

10 EM (ESI, m/z): 445,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 20

Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1-metil-1H-indazol-5-il}oxi)propanoico



Etapa 1. Preparación de 6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-5-metoxi-1-metil-1H-indazol

15 Una disolución de la cetona de la etapa 7 del Ejemplo 12 (0,86 g, 2,0 mmoles) y metilhidracina (0,18 g, 4,0 mmoles) en DMSO (10 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el producto del título.

Etapa 2. Preparación de 6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1-metil-1H-indazol-5-ol

20 El compuesto de la etapa 1 se trató con el complejo de tribromuro de boro-sulfuro de dimetilo según el procedimiento descrito en la etapa 9 del Ejemplo 12 dando el producto del título como un sólido.

Etapa 3. Preparación de ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1-metil-1H-indazol-5-il}oxi)propanoico, sal de sodio

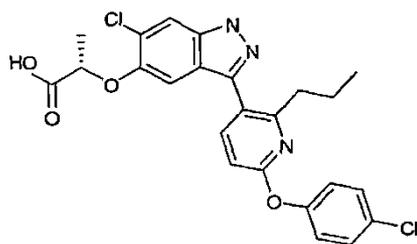
25 El fenol de la etapa 2 (0,43 g, 1,0 mmol) y (*R*)-lactato de metilo (0,16 g, 1,5 mmoles) se hicieron reaccionar según el procedimiento general descrito en la etapa 11 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 0,75 (t, $J = 8,5$ Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 500,2 ($M^+ + 1$).

30 Ejemplo 21

Ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1H-indazol-5-il}oxi)propanoico



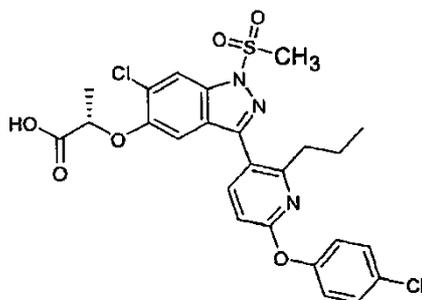
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 20 usando hidracina en lugar de metilhidracina en la etapa 1.

5 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 487,2 (M⁺+1).

Ejemplo 22

Ácido (2S)-2-[[6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1-(metilsulfonyl)-1H-indazol-5-il]oxi]propanoico

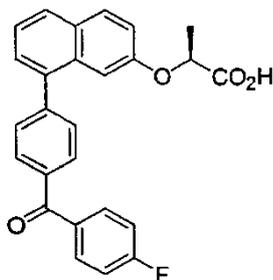


10 A una disolución del compuesto del título en el ejemplo 21 (49 mg, 0,10 mmoles) en THF (1 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió hidruro de sodio (23 mg, 1,0 mmol). La disolución se agitó a 0°C durante 30 min y se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,077 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se extinguió con salmuera (2 ml). Después de la adición de acetato de etilo (5 ml), la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa sobre una columna RP-C18 usando 10-100% de acetonitrilo en sistema de disolvente de gradiente de agua modificado con 0,1% de ácido acético dando el compuesto del título como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (ESI, m/z): 565,3(MH⁺).

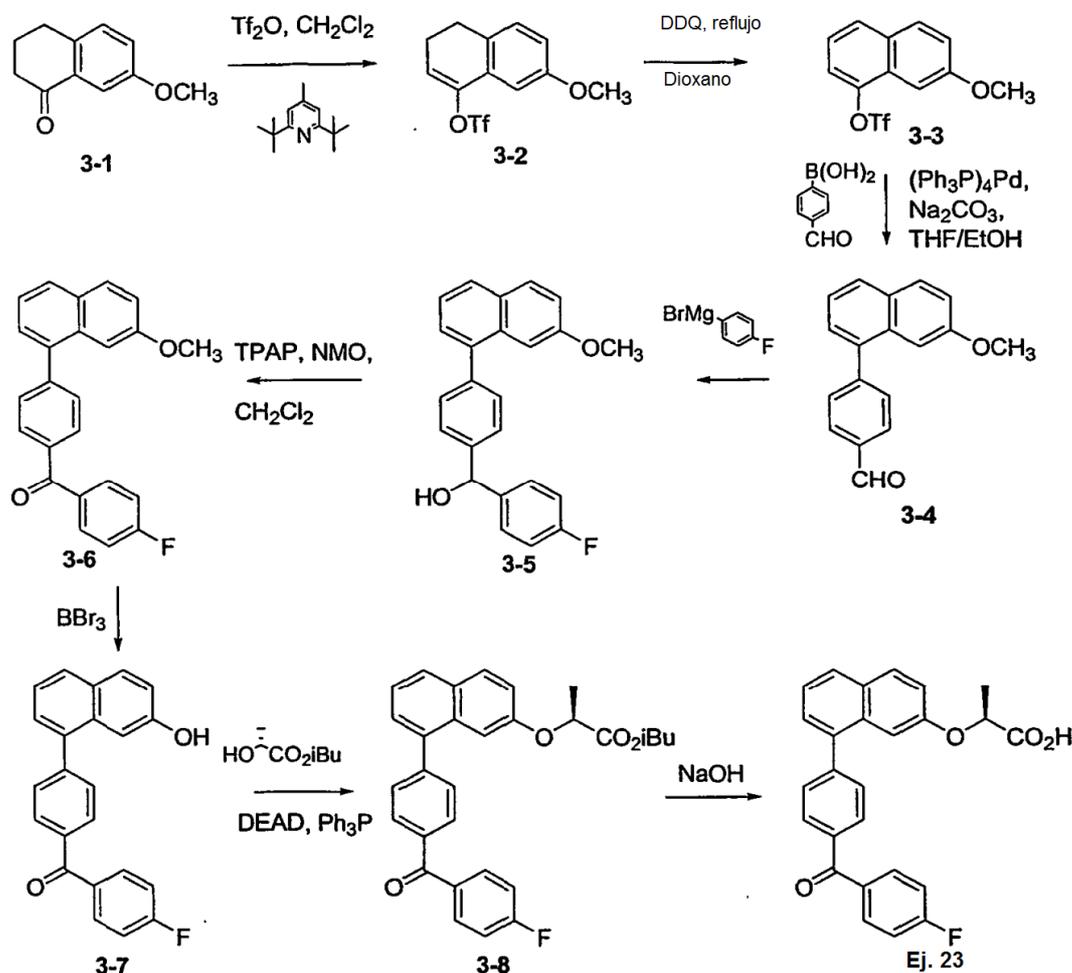
Ejemplo 23

Ácido (2S)-2-((8-[4-(4-fluorobenzoyl)fenil]-2-naftil)oxi)propanoico



25 El **Esquema 3** proporciona una visión general de la síntesis de este compuesto. La síntesis se describe en detalle después del **Esquema 3**.

Esquema 3

Etapa 1. Preparación del Compuesto 3-2

- 5 Se añadió anhídrido triflico (1,05 ml, 6,25 mmoles, 1,1 equiv.) gota a gota a una mezcla de 7-metoxitetralona (Compuesto 3-1) (1,0 g, 5,68 mmoles) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (1,28 g, 6,25 mmoles, 1,1 equiv.) agitando en cloruro de metileno (28 ml, 0,2 M) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo la reacción se diluyó con éter etílico (100 ml) y luego se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 (1X), H_2O (1X) y salmuera (1X). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el agente desecante y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un aceite bruto. El aceite bruto se purificó sobre SiO_2 eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 95:5 a 50:50) dando el Compuesto 3-2 como un aceite.
- 10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7,1 (1H, d, 8,3 Hz), 6,93 (1H, d, 2,6 Hz), 6,83 (1H, dd, 2,6, 8,3 Hz), 6,06 (1H, t, 4,7 Hz), 3,83 (3H, s), 2,82 (2H, t, 8 Hz), 2,52 (2H, m).

Etapa 2. Preparación del Compuesto 3-3

- 15 Una mezcla del triflato de enol 3-2 (219 mg, 0,71 mmoles) y DDQ (194 mg, 0,852 mmoles, 1,2 equiv.) se agitó en dioxano (2,8 ml, 0,25 M) a reflujo durante 1,5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de sílice. Entonces, la sílice se lavó con hexanos/acetato de etilo (7:3; 100 ml). Los lavados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando el Compuesto 3-3 como un aceite de color tostado claro que se usó sin más purificación.
- 20 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) 7,81 (1H, d, 9,0 Hz), 7,80 (1H, d, 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, 7,8 Hz), 7,34 (1H, t, 7,9 Hz), 7,32 (1H, d, 2,3 Hz), 7,25 (1H, dd, 2,4, 8,9 Hz), 3,97 (3H, s).

Etapa 3. Preparación del Compuesto 3-4

Una suspensión bifásica del triflato 3-3 (195 mg, 0,633 mmoles), ácido 4-formilfenilborónico (114 mg, 0,76 mmoles, 1,2 equiv.) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (73 mg, 0,12 mmoles, 0,1 equiv.) se agitó a reflujo en tolueno (4,8

ml), etanol (1,5 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,7 ml) durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter (100 ml), luego se lavó con H₂O (2X) y salmuera (1X). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar el agente desecante, y el disolvente se eliminó luego a presión reducida proporcionando el Compuesto 3-4 como un aceite bruto. El aceite bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con

5 hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 95:5 a 50:50) dando un aceite.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 10,15 (1H, s), 8,05 (2H, d, 8 Hz), 7,87 (2H, d, 8,7 Hz), 7,73 (2H, d, 8 Hz), 7,43 (2H, m), 7,22 (1H, dd, 2,6, 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, 2,6 Hz), 3,79 (3H, s).

Etapa 4. Preparación del Compuesto 3-5

10 Una disolución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (0,56 ml, 0,65 mmoles, 1 M en éter) se añadió gota a gota a una disolución con agitación de aldehído 3-4 (142 mg, 0,541 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml, 0,1 M) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 20 min la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Entonces, la reacción se inactivó con una disolución acuosa de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se diluyó con éter (100 ml) y luego se lavó con H₂O (2X) y salmuera (1X). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el agente desecante y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el Compuesto 3-5 como un aceite bruto

15 inestable que se usó inmediatamente sin purificación.

Etapa 5. Preparación del Compuesto 3-6

20 Se añadió TPAP (19 mg, 0,54 mmoles, 0,1 equiv.) a una disolución con agitación del alcohol bis-bencílico 3-5 (0,541 mmoles, 0,1 M) y N-óxido de N-metil morfina (76 mg, 0,65 mmoles, 1,5 equiv.) en cloruro de metileno (5 ml, 0,1 M) a 0°C. Después de 3 h la reacción se filtró a través de SiO₂, el SiO₂ se lavó luego con hexanos/acetato de etilo (7:3, 30 ml). Los lavados combinados se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto 3-6 como aceite.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,99 - 7,95 (4H, m), 7,87-7,86 (2H, m), 7,68 (2H, d, 8,2 Hz), 7,45 (2H, m), 7,26-7,22 (4H, m), 3,82 (3H, s).

Etapa 6. Preparación del Compuesto 3-7

25 Se añadió tribromuro de boro (0,703 ml, 0,703 mmoles, 1,3 equiv., 1,0 M en CH₂Cl₂) gota a gota a una disolución con agitación de éter 3-6 en CH₂Cl₂ a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, luego se agitó durante otras 1,5 h. La reacción se inactivó con agua con hielo y se agitó durante 15 min. La mezcla bifásica se diluyó con éter (100 ml) y luego se lavó con H₂O (1X) y salmuera (1X). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el agente desecante y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un aceite bruto. El aceite bruto se purificó sobre SiO₂, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 95:5 a 50:50) dando el compuesto 3-7 como un sólido

30 amarillo.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,98-7,92 (4H, m), 7,89-7,85 (2H, m), 7,25-7,22 (3H, m), 7,17 (1H, dd, 2,5, 8,7 Hz), 5,12 (1H, s a).

Etapa 7. Preparación del Compuesto 3-8

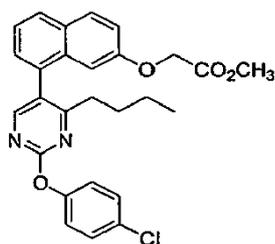
35 Se añadió azidodicarboxilato de dietilo (0,024 ml, 0,148 mmoles, 1,5 equiv.) a una disolución con agitación de biarilfenol 3-7 (34 mg, 0,099 mmoles), trifenilfosfina (39 mg, 0,148 mmoles, 1,5 equiv.) y (R)-lactato de iso-butilo (0,023 ml, 0,148, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml, 0,1 M) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h, la reacción se purificó directamente sin tratamiento final sobre SiO₂ (hexanos/acetato de etilo, 4:1) dando el compuesto 3-8 como un aceite.
40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,00-7,93 (4H, m), 7,89-7,85 (2H, m), 7,62 (2H, d, 8 Hz), 7,47-7,43 (2H, m), 7,27-7,22 (3H, m), 7,18 (1H, d, 2,5 Hz), 4,77 (1H, q, 6,8 Hz), 3,94 (1H, dd, 6,9, 10,5 Hz), 3,80 (1H, dd, 6,9, 10,5 Hz), 1,83 (1H, septet, 6,9 Hz), 1,65 (3H, d, 6,8 Hz), 0,81 (6H, t, 6,8 Hz).

Etapa 8. Preparación de ácido (2S)-2-({8-[4-(4-fluorobenzoi)fenil]-2-naftil}oxi)propanoico

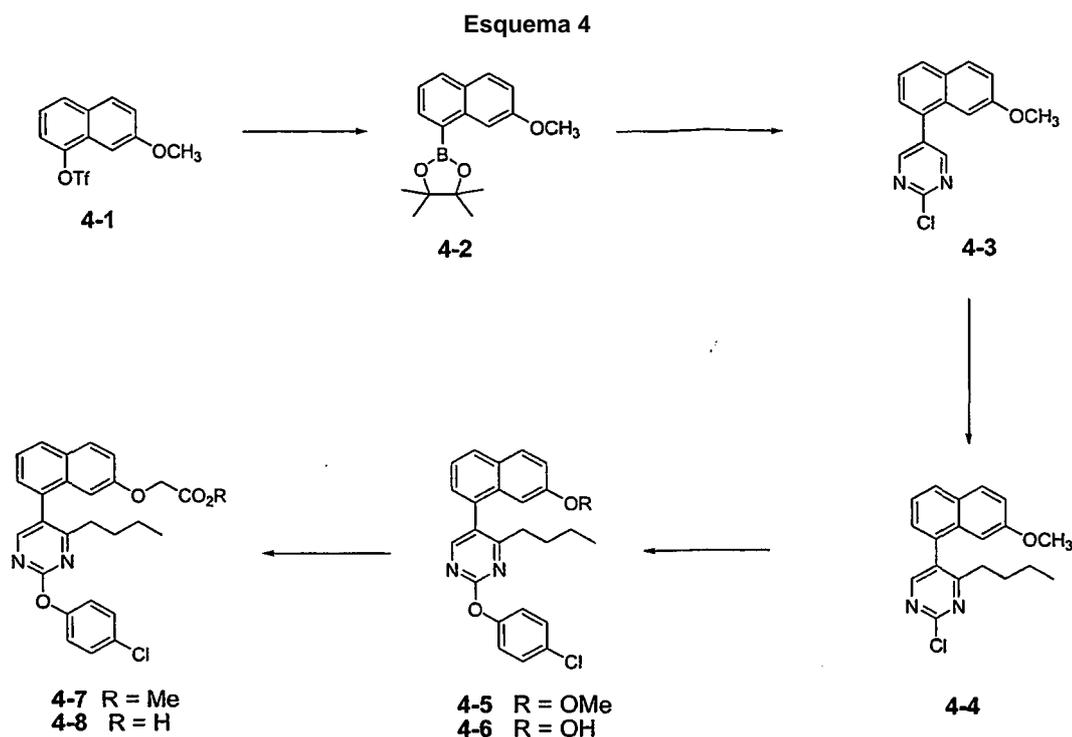
45 El éster isobutílico 3-8 (38 mg, 0,081 mmoles) se agitó con NaOH acuoso 1 M en THF/metanol (1:1, 0,4 ml) durante 18 h. La reacción se purificó directamente por CCF prep (placa de 20 cm x 20 cm, SiO₂, 1000 micrómetros, hexanos/acetato de etilo/HOAc, 7:3:0,1) dando el compuesto del título como un sólido.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,94-7,90 (2H, m), 7,83-7,80 (2H, m), 7,72 (2H, d, 6,9 Hz), 7,43 (1H, d, 7,1 Hz), 7,32-7,25 (3H, m), 7,24-7,21 (2H, m), 7,18 (1H, dd, 2,5, 8,9 Hz), 7,11 (1H, d, 2,2 Hz), 4,71 (1H, q, 6,7 Hz), 1,67 (3H, d, 6,7 Hz).
EM (M+H) 415.

50 **Ejemplo 24**

Ácido ({8-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-2-naftil}oxi)acético



El **Esquema 4** proporciona una visión general de la síntesis de este compuesto. La síntesis se describe en detalle después del **Esquema 4**.



5

Una mezcla de triflato de arilo 4-1 (575 mg, 1,88 mmoles), bis-pinacolato borano (715 mg, 2,81 mmoles, 1,5 equiv), PdCl₂dppf (76 mg, 0,094 mmoles, 0,05 equiv) y acetato de potasio (553 mg, 5,64 mmoles, 3 equiv) se agitó en dioxano (9 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 24 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo/agua (1:1, 200 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua (25 ml), luego salmuera (25 ml) y luego se secó con MgSO₄. Después de separar por filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 0% al 50% de acetato de etilo) dando 4-2 como un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,25 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,06 (1 H, dd, J = 6,9, 1,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,0, 6,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,45 (s, 12H).

10

Una mezcla de 4-2 (135 mg, 0,474 mmoles), 2-cloro-5-bromopirimidina (92 mg, 0,474 mmoles, 1,0 equiv) y Cs₂CO₃ (250 mg, 0,711 mmoles, 1,5 equiv) en DMF (2,4 ml) se desgasificó (3 ciclos de congelación-bombeo-descongelación). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (29 mg, 0,025 mmoles, 0,05 equiv.) y la suspensión amarilla se calentó luego a 80-85°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo/agua (1:1, 100 ml). El acetato de etilo se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (1x 20 ml), luego se secó con MgSO₄. Después de separar por filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 0% al 75% de acetato de etilo) dando 4-3 como un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,84 (2H, s), 7,93 (1h, d, J = 8,0Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,39 (1H, dd, 7,2, 1,1 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,85 (3H, s). EM (M+H) 271.

20

Se añadió n-butil-litio (230 ul, 0,366 mmoles, 1,1 equiv, 1,6 M en hexanos) a una disolución de 4-3 (90 mg, 0,332 mmoles) en THF (1,6 ml) a -78°C. Después de completarse la adición, la reacción se calentó hasta 0°C, luego se inactivó con un ligero exceso de agua. Se añadió una disolución de DDQ (52 mg, 0,366 mmoles, 1,1 equiv) en THF (1,6 ml) a la reacción. Después de 15 minutos la reacción se diluyó con NaOH 1 N (1 ml) y éter (100 ml). La fase de éter se lavó con agua (2 x 20 ml), luego salmuera (20 ml) y luego se secó con MgSO₄. Después de separar por

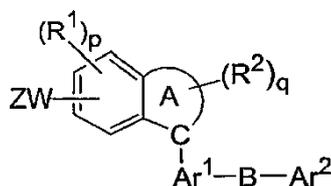
25

- filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó sobre SiO₂, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 0% al 75% de acetato de etilo) dando 4-4 como un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,49 (1H, s), 7,93 (1H, d, j = 8,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,47 (1H, dd, j = 8,1, 7,1 Hz), 7,32 (1H, dd, j = 7,0, 1,1 Hz), 7,25 (1H, dd, j = 8,9, 2,5 Hz), 6,59 (1H, d, j = 2,5 Hz), 3,79 (3H, s), 3,79-2,59 (1H, m), 2,55-2,49 (1H, m), 1,63-1,59 (2H, m), 1,30-1,15 (2H, m), 0,74 (3H, t, j = 7,3 Hz). EM (M+H) 327.
- 5
- Una suspensión de 4-4 (59 mg, 0,181 mmoles), p-clorofenol (23 mg, 0,181 mmoles, 1,0 equiv) y Cs₂CO₃ (76 mg, 0,217 mmoles, 1,2 equiv) en DMF (0,9 ml) se calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se diluyó con éter (100 ml). El éter se lavó con agua (3 x 20 ml), luego salmuera (20 ml) y luego se secó con MgSO₄. Después de separar por filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 0% al 75% de acetato de etilo) dando 4-5 como un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,34 (1h, s), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, j = 8,9 Hz), 7,43-7,40 (3H, m), 7,29-7,27 (3H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,77 (3H, s), 2,55-2,50 (1H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 1,61-1,56 (2H, m), 1,26-1,11 (2H, m), 0,71 (3H, t, J = 7,4 Hz); EM (M+H) 419.
- 10
- Se añadió BBr₃ (0,53 ml, 0,529 mmoles, 3 equiv, 1,0 M en cloruro de metileno) gota a gota a una disolución de 4-5 (74 mg, 0,177 mmoles) en cloruro de metileno (1,5 ml) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de 3 horas se añadió agua (1 ml) con agitación continuada durante 10 minutos. La reacción se diluyó con éter (100 ml) y luego se lavó con agua (20 ml), luego salmuera (20 ml) y luego se secó con MgSO₄. Después de separar por filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó sobre SiO₂, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 0% al 100% de acetato de etilo) dando 4-6 como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,32 (1H, s), 7,87-7,84 (2H, m), 7,39-7,29 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 1 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,14-7,12 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 2,47-2,38 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,09-1,04 (2H, m), 0,61 (3H, t = 7,3 Hz); EM (M+H) 405.
- 15
- 20
- Una suspensión de 4-6 (23 mg, 0,057 mmoles), bromoacetato de etilo (7 mg, 0,057 mmoles, 1 equiv) y Cs₂CO₃ (30 mg, 1,2 equiv) se agitó a temperatura ambiente en DMF (0,3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas la reacción se diluyó con éter (100 ml). El éter se lavó con agua (3 x 20 ml), luego salmuera (20 ml) y luego se secó con MgSO₄. Después de separar por filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó sobre SiO₂, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (elución en gradiente, 0% al 100% de acetato de etilo) dando 4-7 como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,33 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48-7,43 (3H, m), 7,33-7,29 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,58 (2H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,55-2,41 (2H, m), 1,62-1,54 (2H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,17-1,11 (2H, m), 0,72 (3H, t, J = 7,3 Hz); EM (M+H) 491.
- 25
- 30
- Una disolución de 4-7 (25 mg, 0,051 mmoles) en metanol/THF (1:1, 0,45 ml) se trató con NaOH 1 N (1,2 equiv). Después de 18 horas, la reacción se neutralizó con HCl y luego se diluyó con éter (100 ml). El éter se lavó con agua (20 ml), luego salmuera (20 ml) y luego se secó con MgSO₄. Después de separar por filtración el agente desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se purificó por CCF prep (placa de 20 cm x 20 cm, SiO₂, 1000 micrómetros, hexanos/acetato de etilo/HOAc, 7:3:0,1) dando 4-8 como un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,37 (1H, s a), 7,89-7,86 (2H, m), 7,46-7,40 (3H, m), 7,31-7,25 (4H, m), 6,61 (1H, s a), 4,61 (2H, s a), 2,52-2,4 (2H, m), 1,12-1,06 (2H, m), 0,67 (3H, t, J = 7,1 Hz); EM (M+H) 463.
- 35

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

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

- 5 el anillo A es un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N en el que el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o benzoheteroaromático;
- 10 Ar¹ y Ar² son cada uno grupos aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridinilo, pirazinilo y pirimidinilo, estando dichos grupos aromáticos opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)_n-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -NO₂ y -CN en los que -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -S(O)_nalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y -O-cicloalquilo C₃-C₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos;
- 15 B está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S(O)_n-, -N(R³)-, -C(=O)-, -C(R⁴)₂- y -cicloalquilideno C₃₋₆-; -WZ está seleccionado del grupo que consiste en -O-C(R⁵)(R⁶)-Z, -S(O)_n-C(R⁵)(R⁶)-Z y -CH₂-C(R⁵)(R⁶)-Z; Z está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂R⁷ y tetrazol;
- 20 R¹ y R² están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -C(=O)alquilo C₁-C₅, -S(O)_nalquilo C₁-C₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en los que alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -C(=O)alquilo C₁-C₅, -S(O)_nalquilo C₁-C₅ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos;
- 25 R³ está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₅; cada R⁴ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halógeno y -alquilo C₁-C₅ en el que -alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;
- 30 R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alqueno C₂-C₅, -O-alqueno C₂-C₅, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_mfenilo y -O(CH₂)_mfenilo en los que -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alqueno C₂-C₅ y -O-alqueno C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos y en los que cicloalquilo C₃₋₆ y el fenilo de -(CH₂)_mfenilo y -O(CH₂)_mfenilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃, estando dicho alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos; o alternativamente R⁵ y R⁶ pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;
- 35 R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en H y -alquilo C₁-C₆ en el que alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;
- m en cada caso es un número entero de 0-2;
- n en cada caso es un número entero de 0-2;
- p es un número entero de 0 a 3; y
- q es un número entero de 0-3.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en quinolilo, isoquinolilo, bencisoxazolilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo y benzotienilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 45 el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en quinolilo, bencisoxazolilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo y benzotienilo;
- 50 Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo, y Ar² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que Ar¹ y Ar² están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -S(O)_nalquilo C₁-C₄, -NO₂ y -CN en los que -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y -S(O)_nalquilo C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

B está seleccionado de -O- y -C(=O)-;

-WZ es -O-C(R⁵)(R⁶)-CO₂R⁷;

R¹ y R² están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃ en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno y -alquilo C₁-C₄ en el que -alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆ en el que alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

n es un número entero de 0-2;

p es un número entero de 0 a 2; y

q es un número entero de 0-2.

4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo A junto con el anillo de fenilo con el que el anillo A está fusionado forma un anillo de naftaleno o un anillo benzoheteroaromático seleccionado del grupo que consiste en bencisoxazolilo, indazolilo y benzofurilo; Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridinilo y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

Ar² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

B es -O-;

-WZ es -O-C(R⁵)(R⁶)-CO₂H;

cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁-C₃ y -OH en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

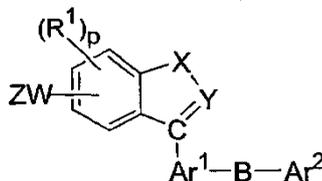
cada R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃ en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H o -alquilo C₁-C₃;

p es un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



II

X-Y está seleccionado del grupo que consiste en -O-N=, -N(R²)-N=, -O-C(R²)=, -S-C(R²)= y -N(R²)-(CR²)=.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

Ar² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

B está seleccionado de -O- y -C(=O)-;

-WZ es -O-C(R⁵)(R⁶)-CO₂R⁷;

cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃ y -OH en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

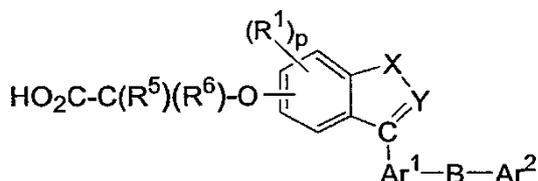
cada R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃ en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ en el que -alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

R⁷ es H o -alquilo C₁-C₅; y

p es un número entero de 0-2.

7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



III

X-Y está seleccionado del grupo que consiste en -O-N=, -N(R²)-N= y -O-C(R²)=;

Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo en el que Ar¹ está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₂-C₄ que está opcionalmente sustituido con 1-3 F; cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃ y -OCF₃;

R² está seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, -CF₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃;

R⁵ es H o -alquilo C₁-C₃; y

R⁶ es -alquilo C₁-C₃.

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Ar¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo y piridinilo en el que piridinilo está conectado en la posición 3 con el átomo de C del anillo A con el que está conectado Ar¹, pirimidinilo está conectado en la posición 5 con el átomo de C del anillo A con el que está conectado Ar¹ y Ar¹ está sustituido con un sustituyente -alquilo C₂-C₄ que está opcionalmente sustituido con 1-3 F;

Ar² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₂, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃;

B es -O-;

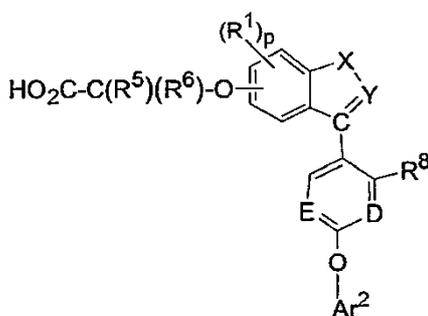
cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CH₃, -CF₃ y -OH;

R² está seleccionado del grupo que consiste en H, -CH₃, -CF₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃;

R⁵ es H o -CH₃; y

R⁶ es -alquilo C₁-C₃.

9. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

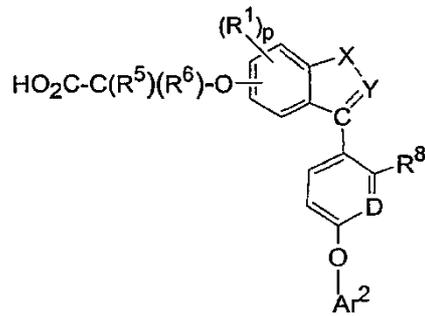


IV

D y E están seleccionados cada uno independientemente de -CH= y -N=; y

R⁸ es -alquilo C₂-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1-3 F.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



V

D está seleccionado de -CH= y -N=; y
R⁸ es -alquilo C₂-C₄.

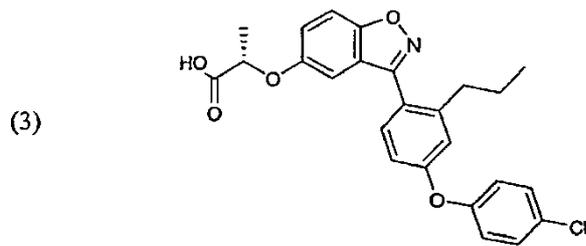
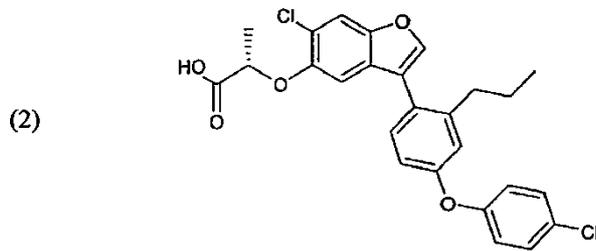
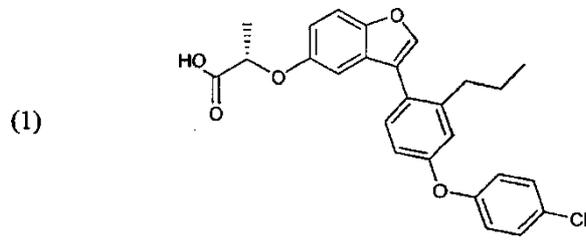
5 11. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene la fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R⁸ es n-propilo;
R² es H, -CH₃ o -S(O)₂CH₃; y
R⁶ es alquilo C₁-C₂.

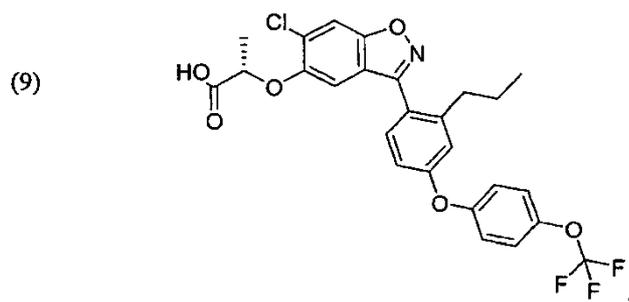
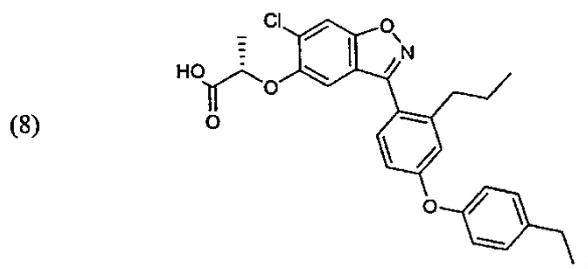
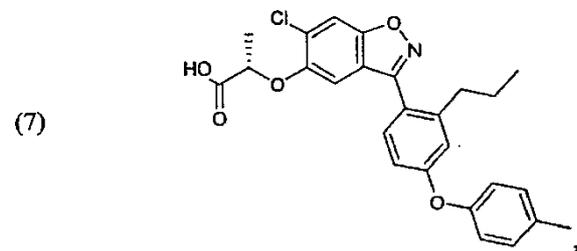
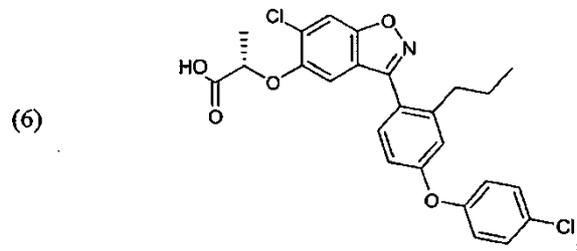
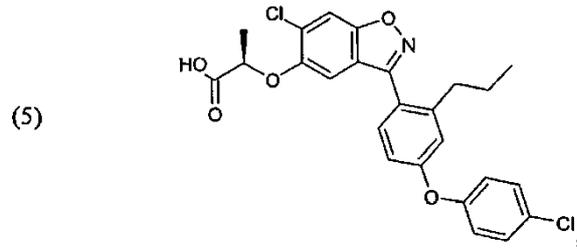
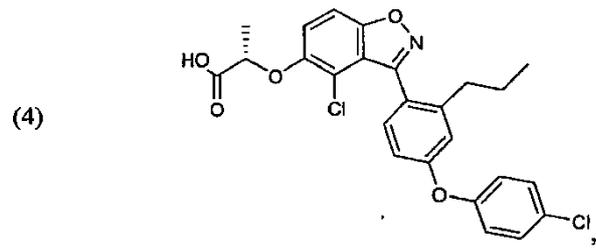
10 12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X-Y es -O-N=; y D es -N=.

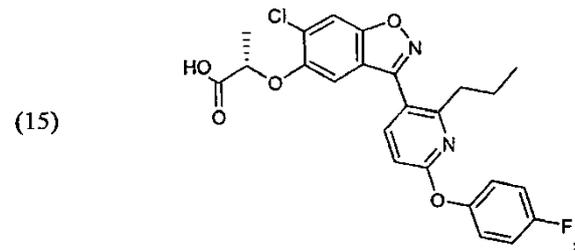
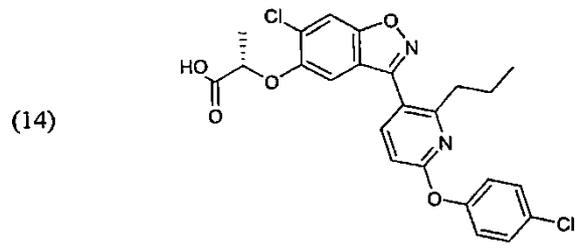
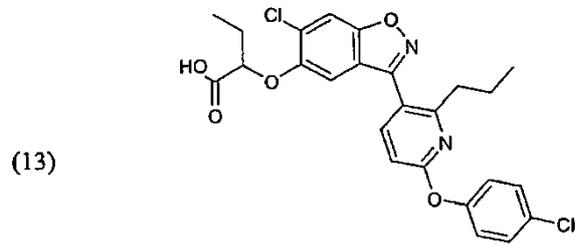
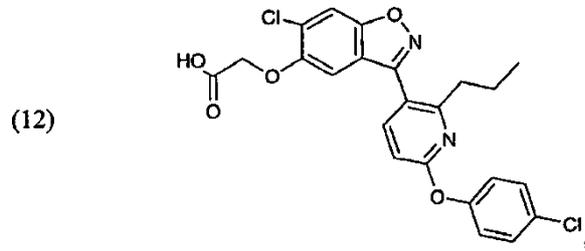
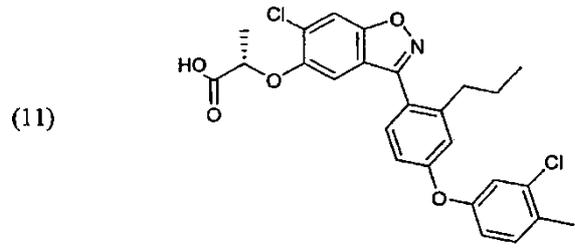
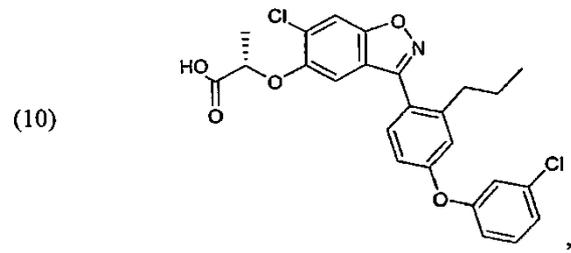
13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una estructura mostrada a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la estructura está seleccionada del grupo que consiste en:

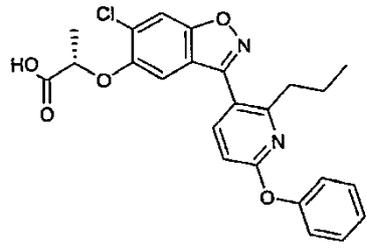


15

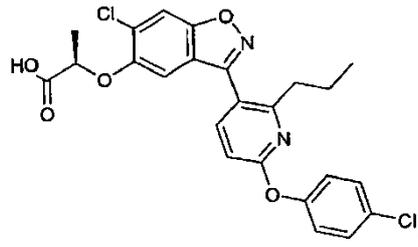




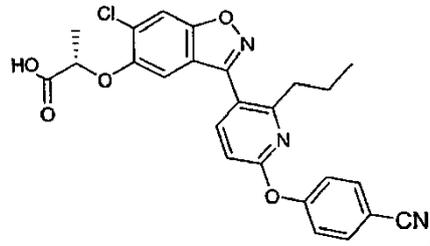
(16)



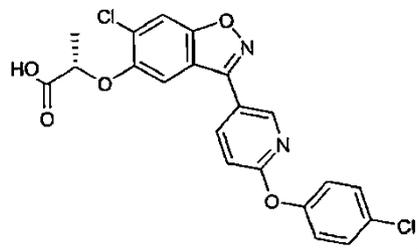
(17)



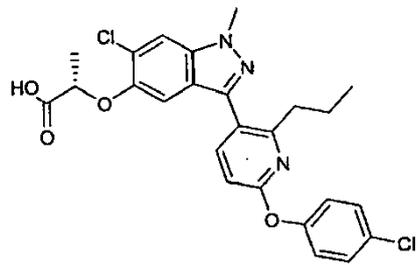
(18)



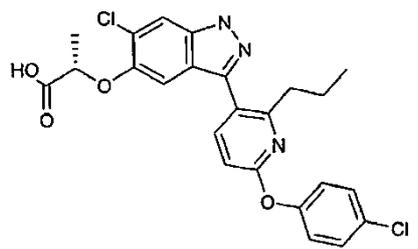
(19)

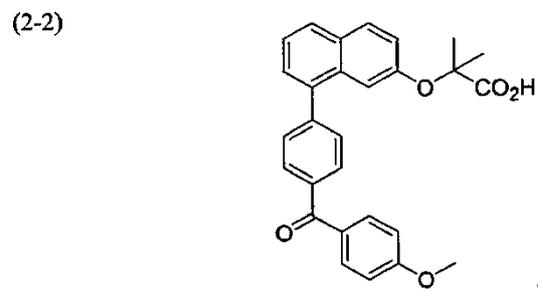
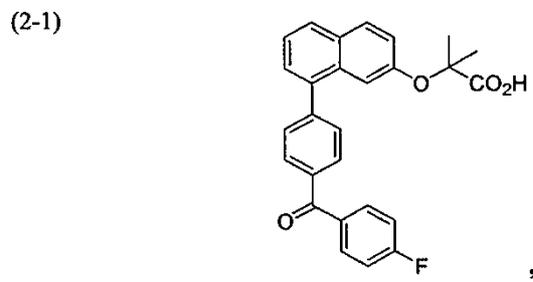
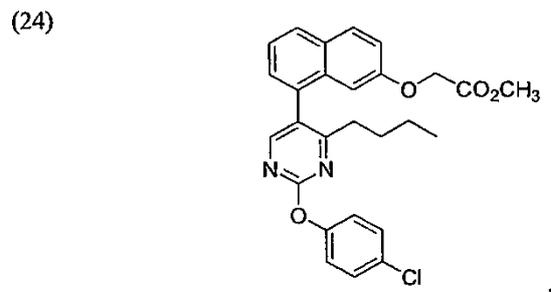
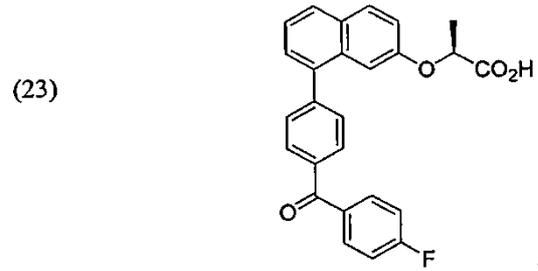
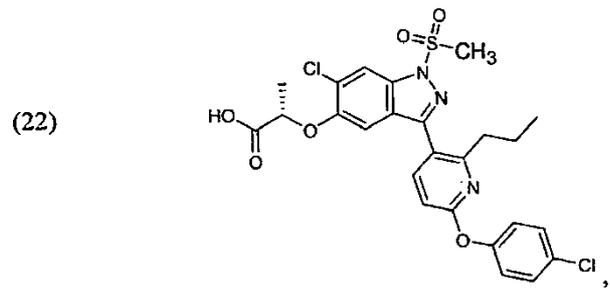


(20)

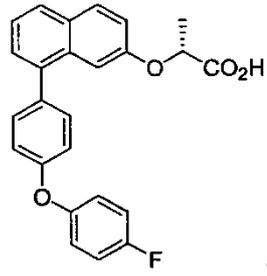


(21)

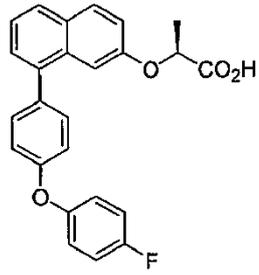




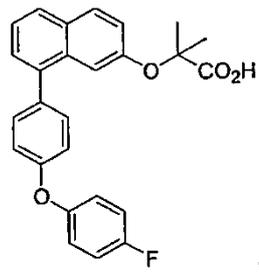
(2-3)



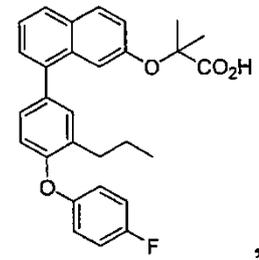
(2-4)



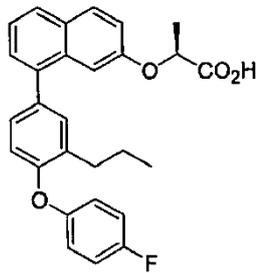
(2-5)



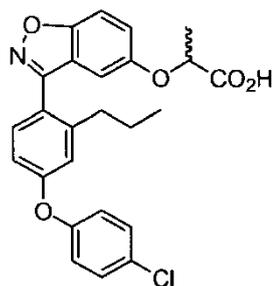
(2-6)



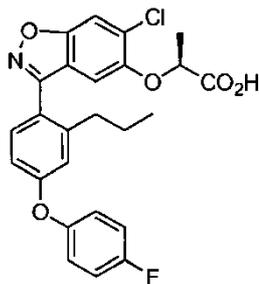
(2-7)



(2-8)

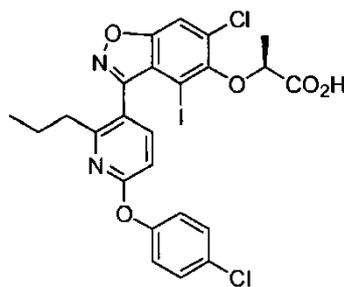


(2-9)



y

(2-10)



- 5 15. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y 14 para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (tipo 2) en un paciente en necesidad de tal tratamiento.
17. Una composición farmacéutica que comprende
- 10 (1) el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (2) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:
- (a) agonistas y agonistas parciales de PPAR gamma;
- (b) biguanidas;
- 15 (c) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B),
- (d) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);
- (e) insulina o un mimético de insulina;
- (f) sulfonilureas;
- (g) inhibidores de α -glucosidasa;
- 20 (h) agentes que mejoran el perfil de lípidos de un paciente, seleccionándose dichos agentes del grupo que consiste en (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes de ácidos biliares, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de receptores de niacina, (v) agonistas de PPAR α , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), (viii) inhibidores de CETP, y (ix) antioxidantes fenólicos;
- (i) agonistas duales de PPAR α/γ ,
- 25 (j) agonistas de PPAR δ ,
- (k) compuestos contra la obesidad,
- (l) inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales;
- (m) agentes antiinflamatorios;

- (n) antagonistas de receptores de glucagón;
- (o) GLP-1;
- (p) GIP-1; y
- (q) análogos de GLP-1 y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; y

5 (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.