

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 377**

51 Int. Cl.:

C07D 333/26	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61P 31/10	(2006.01)
A61K 31/382	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61P 13/00	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61P 13/02	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 13/08	(2006.01) C07D 333/38	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01) C07D 333/46	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01) C07D 335/02	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2007 E 07828211 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2062884**

54 Título: **Derivados del ácido fenilacético y composición farmacéutica de los mismos**

30 Prioridad:

11.09.2006 JP 2006245194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.05.2013

73 Titular/es:

**FUJI YAKUHIN CO., LTD. (100.0%)
4-383, SAKURAGI-CHO OMIYA-KU
SAITAMA-SHI, SAITAMA 330-9508, JP**

72 Inventor/es:

**KATO, HIDEO;
NAGATA, OSAMU;
IWABUCHI, YOSHIYUKI;
SATO, TAKAHIRO;
UDA, JUNICHIRO;
INOUE, TUTOMU;
NAKAMURA, HIROSHI;
KAWASAKI, NOBUHIDE;
TANAKA, IPPEI;
KURITA, NAOKI y
ISHIKAWA, TOMOHIKO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 377 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

Derivados del ácido fenilacético y composición farmacéutica de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado del ácido fenilacético que tiene una acción superior de supresión frente a la producción de prostaglandina-E₂ y es útil como un principio activo de medicamentos con reacciones adversas reducidas tales como trastornos gastrointestinales.

Antecedentes de la técnica

10 La urgencia urinaria con uresiestesia intolerable limita significativamente la calidad de vida (QOL). Se sabe que los pacientes con polaquiuria (es decir, frecuencia urinaria) acompañada de urgencia urinaria son muy frecuentes entre los pacientes que se quejan de disuria. Aunque las causas patológicas de las mismas no se han aclarado totalmente, se considera que la hiperactividad neurogénica o no neurogénica del detrusor (músculo liso de la vejiga) constituye un antecedente común. Recientemente, la vejiga hiperactiva (OAB) se define como "urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, normalmente con frecuencia y nocturia." por la International Continence Society (Neurourol. Urolyn., 2002). Recientemente, de acuerdo con la definición, OAB representa los síntomas expresados por la hiperactividad del detrusor, que no necesariamente necesita un diagnóstico en base a un ensayo de uroflujometría, y se entiende como un síndrome acompañado de uno más de los síntomas que se han mencionado anteriormente además de la urgencia urinaria.

20 Como agentes terapéuticos para la OAB, hasta ahora se han desarrollado principalmente y se han aplicado clínicamente los antagonistas del receptor muscarínico de la acetilcolina (fármacos anticolinérgicos). Sin embargo, se considera que no satisfacen totalmente las necesidades médicas, debido a que sus efectos per se no son suficientes, y además, las reacciones adversas que derivan de la acción anticolinérgica tales como sequedad bucal y estreñimiento no se eliminan satisfactoriamente.

25 También se han investigado los agentes terapéuticos para la OAB, que tienen un modo de acción completamente diferente del de los fármacos anticolinérgicos. Se sugiere que la prostaglandina E₂ (PGE₂) contrae el músculo liso de la vejiga en sí a través del receptor EP1, y también actúa sobre el nervio sensorial como un sistema nervioso aferente en la vejiga para acelerar el reflejo de la micción, y por lo tanto induce la polaquiuria. Un estado así denominado hiperestético está implicado en la expresión de la urgencia urinaria, y uno de los ejemplos de las causas de hiperestesia en la OAB o en la cistitis intersticial es la implicación del epitelio del tracto urinario en la regulación excitatoria de las terminaciones nerviosas sensoriales. Diversas sustancias tales como trifosfato de adenosina (ATP), PG, acetilcolina, taquiquinina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), y óxido nítrico (NO) se liberan desde el epitelio del tracto urinario, y se cree que especialmente la PG tiene efectos sobre la excitabilidad de las terminaciones nerviosas sensoriales para causar hiperestesia. Por lo tanto, se espera un efecto curativo para la OAB mediante los supresores de la producción de PGE₂.

35 Ya se sabe que, por ejemplo, los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) que tienen una acción de supresión de la producción de PG tal como ácido acetilsalicílico (aspirina, agente antiinflamatorio del tipo del ácido salicílico), indometacina (agente antiinflamatorio del tipo del ácido indolacético), flurbiprofeno (agente antiinflamatorio del tipo del ácido propiónico), ibuprofeno (agente antiinflamatorio del tipo del ácido propiónico), ácido mefenámico (agente antiinflamatorio del tipo fenum), y diclofenaco (agente antiinflamatorio del tipo del ácido fenilacético), es decir, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tienen un efecto de mejora de la polaquiuria (British Medical Journal, 2, págs. 281-282, 1980; Journal of International Medical Research, 11, págs. 11-17, 1983; Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 13, págs. 139-142, 1986; Journal of Urology, 142, págs. 1290-1292, 1989; Presse Medicale, 24, págs. 31-34, 1995; BJU International, 88, págs. 126-127, 2000). El artículo en British Medical Journal (1980) mencionado anteriormente describe que "los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina, que están próximos, serán más potentes, y en consecuencia, serán también más eficaces para la vejiga inestable."

45 También se informó que el loxoprofeno (agente antiinflamatorio del tipo del ácido propiónico), que es uno de los analgésicos antipiréticos actualmente usados en Japón más ampliamente, también era eficaz para los pacientes con nocturia (Resúmenes de asamblea general de la 90ª convención de la Japanese Urological Association (2002) PP-585, Journal of Japanese Urological Association, 93, pág. 394, 2002; Resúmenes de la 24ª asamblea anual de la Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (2003), Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 35, 175 S, 2004; Acta Medica Okayama, 58, págs. 45-49, 2004; Solicitud Publicada de Patente de Estados Unidos US2004/0054008).

El documento de patente JP 05132478 A (publicación de patente no examinada) describe la preparación de derivados del ácido (1,3-ditiolan-2-iliden)metilfenilalcanoico que se usan como antiinflamatorios, analgésicos, antirreumáticos, antitrombóticos e inhibidores de la alergia.

55 Ya que los AINE que incluyen los medicamentos que se han mencionado anteriormente tienen modos de acción diferentes a los de los fármacos anticolinérgicos, se pueden evitar las reacciones adversas causadas por la acción anticolinérgica, tales como sequedad bucal y estreñimiento observados con los fármacos anticolinérgicos. Sin

embargo, los AINE disponibles tienen una acción nociva en el tracto gastrointestinal (hemorragia del tracto digestivo, úlcera, malestar epigástrico, dolor abdominal, náuseas y emesis, anorexia, estomatitis), y los medicamentos, que se considera que tiene acción nociva relativamente débil, incluyendo el loxoprofeno (Oyo Yakuri (Applied Pharmacology), 21, págs. 753-771, 1981; Yakuri to Chiryō (Japanese Pharmacology & Therapeutics, 14, págs. 5191-5209, 1986), se recomienda que se usen con precaución. Por lo tanto, se han deseado agentes terapéuticos para la OAB que tengan mayor eficacia con seguridad superior.

[Documento 1 no de patente] Neurorol. Urolyn., 21, págs. 167-178, 2002

[Documento 2 no de patente] British Medical Journal, 2, págs. 281-282, 1980

[Documento 3 no de patente] Journal of International Medical Research, 11, págs. 11-17, 1983

[Documento 4 no de patente] Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 13, págs. 139-142, 1986

[Documento 5 no de patente] Journal of Urology, 142, págs. 1290-1292, 1989

[Documento 6 no de patente] Presse Medicale, 24, págs. 31-34, 1995

[Documento 7 no de patente] BJU International, 88, págs. 126-127, 2000

[Documento 8 no de patente] Resúmenes de asamblea general en la 90ª convención de la Japanese Urological Association (2002) PP-585, Journal of Japanese Urological Association, 93, p. 394,

[Documento 9 no de patente] Resúmenes de la 24ª asamblea anual de la Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (2003), Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 35, 175 S, 2004

[Documento 10 no de patente] Acta Medica Okayama, 58, págs. 45-49, 2004

[Documento 1 de patente] Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada US2004/0054008

Divulgación de la Invención

Objeto a Conseguir por la Invención

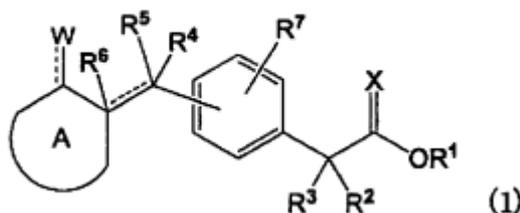
Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado del ácido fenilacético que tenga una acción inhibitoria superior frente a la producción de prostaglandina-E₂ y que sea útil como un principio activo seguro de medicamentos con reacciones adversas reducidas tales como trastornos gastrointestinales. El objeto de la presente invención es, en particular, proporcionar un derivado del ácido fenilacético útil como un principio activo de los medicamentos que tienen alta eficacia para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la vejiga hiperactiva (OAB) con reacciones adversas reducidas tales como trastornos gastrointestinales.

Medios para Conseguir el Objetivo

Los inventores de la presente invención realizaron diversas investigaciones para conseguir el objetivo que se ha mencionado anteriormente. Como resultado, encontraron que los nuevos derivados del ácido fenilacético representados mediante la siguiente fórmula general (1) tenían una potente acción de supresión frente a la producción de PGE₂, y que eran útiles como principios activos de medicamentos altamente seguros con reducción de los trastornos gastrointestinales. La presente invención se consiguió en base a los hallazgos.

La presente invención proporciona de este modo un derivado del ácido fenilacético representado mediante la siguiente fórmula general (1), una sal del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo.

[Fórmula 1]



en la que ---- representa un enlace sencillo, o un doble enlace; R¹ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆;

R² es átomo de hidrógeno, R³ es átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, tanto R⁴ como R⁶ son átomos de hidrógeno, o ---- en > C(R⁶)----C(R⁵)(R⁴)- es un doble enlace, o R⁴ es átomo de hidrógeno, y R⁵ es grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno, R⁶ es átomo de hidrógeno, o grupo ciano, R⁷ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, grupo nitro, y un grupo alcoxilo C₁₋₆, A es un anillo heterocíclico no aromático de 5 miembros o de 6 miembros que contiene un átomo de azufre, opcionalmente el átomo de azufre puede formar óxido, y W---- es grupo oxo, dos átomos de hidrógeno, dos átomos de flúor, o una combinación de átomo de hidrógeno y grupo hidroxilo y X representa átomo de oxígeno, o átomos de azufre, o un hidrato o un solvato o una sal del mismo.

En una realización preferente el compuesto es ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-Hidroxitilolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico.

Desde otro aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en un compuesto representado mediante la fórmula general (1) que se ha mencionado anteriormente, una sal del mismo, y un hidrato o un solvato del mismo como un principio activo. El medicamento que se ha mencionado anteriormente se puede usar para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de diversos tipos de enfermedades inflamatorias como un supresor frente a la producción de PGE₂, y también se puede usar para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la vejiga hiperactiva.

Desde otro aspecto adicional más, la presente invención proporciona un supresor frente a la producción de PGE₂ que comprende una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en un compuesto representado mediante la fórmula general (1) que se ha mencionado anteriormente, una sal del mismo, y un hidrato o un solvato del mismo como un principio activo.

La presente invención también proporciona el uso de una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en un compuesto representado mediante la fórmula general (1) que se ha mencionado anteriormente, una sal del mismo, y un hidrato o un solvato del mismo para la elaboración del medicamento que se ha mencionado anteriormente o del supresor frente a la producción de PGE₂ que se ha mencionado anteriormente.

Efecto de la Invención

Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1) que se ha mencionado anteriormente y las sales de los mismos tienen una potente acción de supresión frente a la producción de PGE₂, y tienen reacciones adversas significativamente reducidas tales como trastornos gastrointestinales en comparación con los agentes antiinflamatorios convencionales de tipo no esteroideo. Por lo tanto, un medicamento que comprende el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como un principio activo es extremadamente útil como un principio activo de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de diversos tipos de enfermedades inflamatorias, vejiga hiperactiva.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

En la memoria, el "grupo alquilo" puede ser cualquier grupo alquilo lineal, ramificado y cíclico y un grupo alquilo que consiste en una combinación de los mismos, y preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado. Lo mismo se aplicará a los restos alquilo de los sustituyentes que tienen un resto alquilo (grupo alcoxilo, grupo alcoxycarbonilo, grupo amino mono- o di-(alquilo C₁₋₆) sustituido).

Los ejemplos del grupo alquilo C₁₋₆ incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo n-pentilo, grupo n-hexilo.

Los ejemplos del grupo alcoxilo C₁₋₆ incluyen, por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo isobutoxi, grupo s-butoxi, grupo t-butoxi, grupo n-pentoxi, grupo n-hexoxi. Los ejemplos del grupo amino mono- o di-(alquilo inferior) sustituido incluyen, por ejemplo, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

Aunque R² y R³ representan independientemente átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, es preferente que tanto R² como R³ sean átomos de hidrógeno, o R² sea átomo de hidrógeno, y R³ sea un grupo alquilo C₁₋₆, y es más preferente que R² sea átomo de hidrógeno, y R³ sea un grupo alquilo C₁₋₆.

Cuando $\text{---} \text{C}(\text{R}^6)\text{---}\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^4)\text{---}$ es un enlace sencillo, es preferente que todos R⁴, R⁵, y R⁶ sean átomos de hidrógeno, o R⁴ y R⁶ sean átomos de hidrógeno, y R⁵ sea grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, y es más preferente que todos R⁴, R⁵, y R⁶ sean átomos de hidrógeno.

Cuando $\text{---} \text{C}(\text{R}^6)\text{---}\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^4)\text{---}$ es un doble enlace, es preferente que R⁴ y R⁶ no existan, y R⁵ sea átomo de hidrógeno.

El símbolo "A" representa un anillo no aromático de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos átomos contiguos de azufre (los átomos de azufre pueden formar óxido independientemente). Los ejemplos incluyen, por ejemplo, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, dihidrotiopirano (tiaciclohexeno), tetrahidrotiopirano (tiaciclohexano), pero no se limitan a lo que se ha mencionado anteriormente.

La posición existente de R⁷ en el anillo de benceno no está limitada particularmente. Uno o dos de los mismos o diferentes sustituyentes representados por R⁷ pueden existir en posiciones sustituibles arbitrarias. R⁷ representa preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de hidrógeno, un átomo de halógeno, grupo nitro, y un grupo alcoxilo C₁₋₆. Adicionalmente, la posición existente de A $\text{---} \text{C}(\text{R}^6)\text{---}\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^4)\text{---}$ que se une al anillo de benceno no está limitada particularmente, y puede existir en una posición sustituible arbitraria. El grupo se une preferentemente a la posición para con respecto a $\text{---}\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{---}\text{C}(=\text{X})\text{---}\text{OR}^1$.

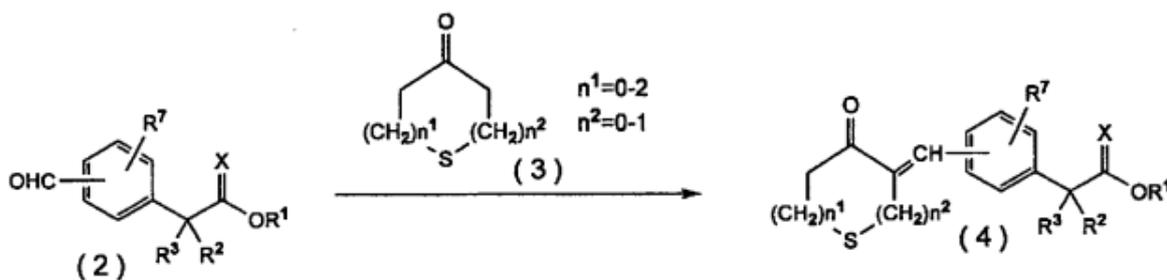
W— es grupo oxo, dos átomos de hidrógeno, todos átomos de flúor, o una combinación de átomo de hidrógeno y grupo hidroxilo, más preferentemente grupo oxo, o una combinación de átomo de hidrógeno y grupo hidroxilo. X es átomo de azufre o átomo de oxígeno, preferentemente átomo de oxígeno.

En cuanto a los compuestos de la presente invención, pueden existir isómeros geométricos o tautómeros en base a un doble enlace, y/o pueden existir enantiómeros o diaestereoisómeros debido a la presencia de uno o dos o más átomos de carbono asimétrico. Cualquiera de los isómeros que se han mencionado anteriormente en formas puras, mezclas arbitrarias de los isómeros que se han mencionado anteriormente, racematos entran dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden formar una sal de adición básica o una sal de adición ácida dependiendo de un tipo de sustituyente. Un tipo de la sal no está particularmente limitado, y los ejemplos incluyen, por ejemplo, sales metálicas tales como sales sódicas, sales potásicas, y sales cálcicas, sales de adición básica tales como sales de amonio, y sales de amina orgánica, sales de ácido mineral tales como hidroclouros, sulfatos, y nitratos, sales ácidas orgánicas tales como p-toluenosulfonatos, metanosulfonatos, tartratos, y maleatos. Sin embargo, la sal no se limita a estos ejemplos. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención en una forma libre o en forma de un ácido pueden existir en forma de un hidrato o de un solvato, y estas sustancias también entran dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos del hidrato incluyen, por ejemplo, 1/2 hidratos, monohidratos, dihidratos, pero el hidrato no se limita a estos ejemplos. El tipo de un disolvente que forma el solvato no está limitado particularmente, y los ejemplos incluyen etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano. Sin embargo, el disolvente no está limitado a estos ejemplos.

Aunque el procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención no está limitado particularmente, se pueden preparar mediante, por ejemplo, los siguientes procedimientos de preparación. En estos procedimientos, puede ser ventajoso para la preparación introducir en algunas ocasiones un grupo protector apropiado a un grupo funcional en un material de partida o compuesto intermedio dependiendo del tipo de grupo funcional. Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo. Cuando la preparación se realiza por introducción de un grupo protector en un grupo funcional, se puede obtener un compuesto deseado mediante la retirada apropiadamente del grupo protector en cualquiera de las etapas de preparación. Los ejemplos del tipo de dicho grupo protector y los procedimientos para la introducción y la desprotección del mismo incluyen los que se han descrito, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)".

<Procedimiento de preparación 1>

[Fórmula 2]

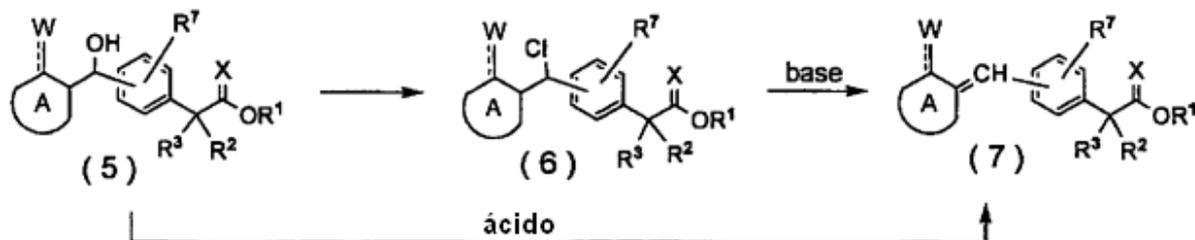


(En la fórmula, n¹ representa un número entero de 0 a 2 (cuando n¹ es 0, se refiere a que el metileno representado por (CH₂)n¹ no existe), n² representa 0 o 1 (cuando n² es 0, se refiere a que el metileno representado por (CH₂)n² no existe), los otros símbolos tienen los mismos significados que los que se han definido anteriormente, y lo mismo se aplicará a las siguientes descripciones).

Los compuestos representados mediante la fórmula general (4) se pueden obtener por condensación por deshidratación de un benzaldehído sustituido representado mediante la fórmula general (2) y un compuesto representado mediante la fórmula general (3) en una cantidad que corresponde a la reacción. Aunque esta reacción se puede realizar sin disolvente, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, metanol, etanol, y acetato de etilo. La reacción se puede realizar a una temperatura desde temperatura ambiente a una temperatura de reflujo calentando con agitación, y se pueden añadir una base y/o un ácido para el fin de promover la reacción según pueda ser el caso. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, piperidina, hidróxido sódico, y los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico.

<Procedimiento de preparación 2>

[Fórmula 3]



- 5 Los compuestos representados mediante la fórmula general (6) se pueden preparar por reacción de un compuesto representado mediante la fórmula general (5) con un agente de halogenación en una cantidad que corresponde a la reacción en un disolvente orgánico a una temperatura desde temperatura ambiente a una temperatura de reflujo por calentamiento. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen, por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, dioxano. Los ejemplos del agente de halogenación incluyen cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo. Los
- 10 compuestos representados mediante la fórmula general (7) se pueden obtener sometiendo un compuesto representado mediante la fórmula general (6) a una reacción de salida. Por ejemplo, un compuesto diana se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto a una temperatura desde temperatura ambiente a una temperatura de reflujo por calentamiento en un disolvente orgánico tal como benceno en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Adicionalmente, los compuestos representados mediante la fórmula general (7) se
- 15 pueden preparar en una etapa haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula general (5) en un disolvente orgánico tal como tolueno en presencia de un ácido en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico.

<Procedimiento de preparación 3>

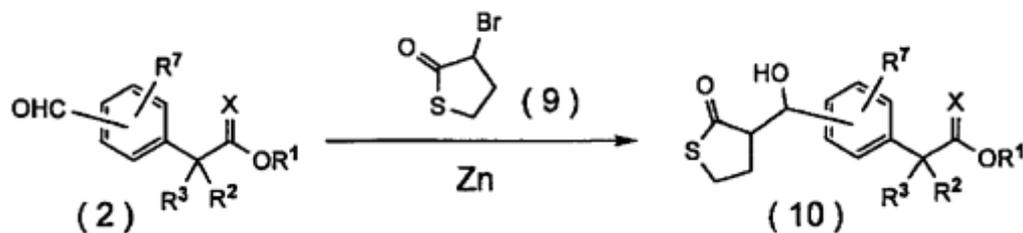
[Fórmula 4]



- 20 Los compuestos representados mediante la fórmula general (8) se puede preparar por reducción de un compuesto representado mediante la fórmula general (7). Por ejemplo, se pueden tratar mediante un procedimiento de reducción de un compuesto representado mediante la fórmula general (7) con un agente reductor (por ejemplo, magnesio, amalgama de sodio y similares) en una cantidad que corresponde a la reacción en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos a una
- 25 temperatura desde temperatura ambiente a una temperatura de reflujo por calentamiento, una reacción de hidrogenación catalítica que usa como catalizador paladio/carbono activado, níquel Raney, complejo de Wilkinson, o similares.

<Procedimiento de preparación 4>

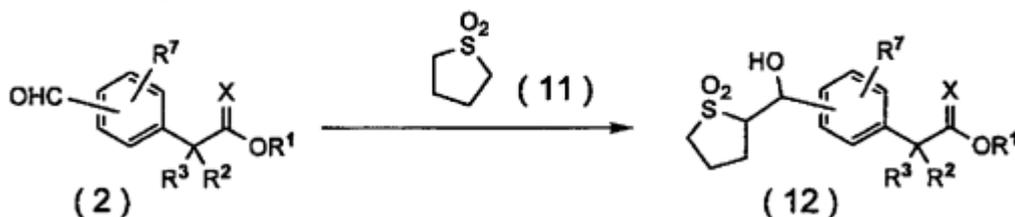
[Fórmula 5]



5 Los compuestos representados mediante la fórmula general (10) se pueden preparar, por ejemplo, realizando la reacción de Reformatsky que se describe, por ejemplo, en Organic Synthesis, III, 408, 1955 usando un compuesto representado mediante la fórmula general (2), y una α -halotiolactona representada por la fórmula (9).

<Procedimiento de preparación 5>

[Fórmula 6]

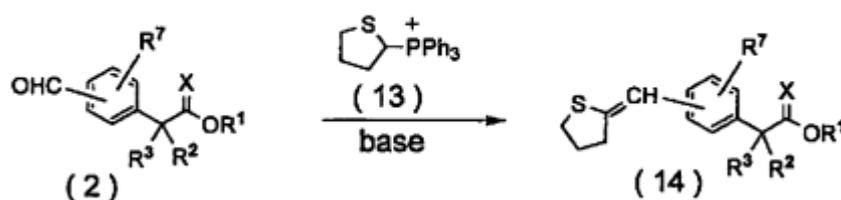


10 Los compuestos representados mediante la fórmula general (12) se pueden preparar por reacción de un compuesto representado mediante la fórmula general (2) con un compuesto representado mediante la fórmula (11) en un disolvente a una temperatura desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente en presencia de una base en una cantidad que corresponde a la reacción. Como disolvente, se puede usar tetrahidrofurano o similar, y los ejemplos de la base incluyen *n*-butillitio.

<Procedimiento de preparación 6>

15

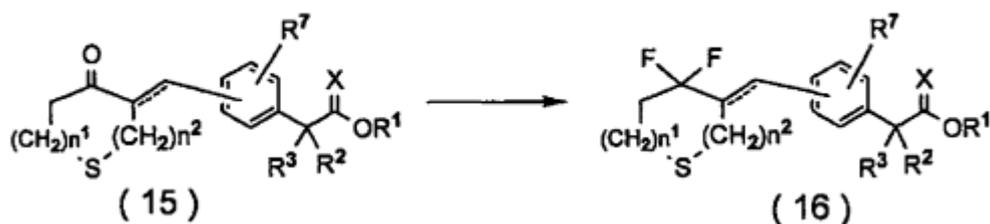
[Fórmula 7]



20 Los compuestos representados mediante la fórmula general (14) se pueden preparar, por ejemplo, realizando la reacción de Wittig que se describe, por ejemplo, en Synthesis, 65, 1975 usando un compuesto representado mediante la fórmula general (2), y un derivado de sal de fosfonio representado mediante la fórmula (13).

<Procedimiento de preparación 7>

[Fórmula 8]

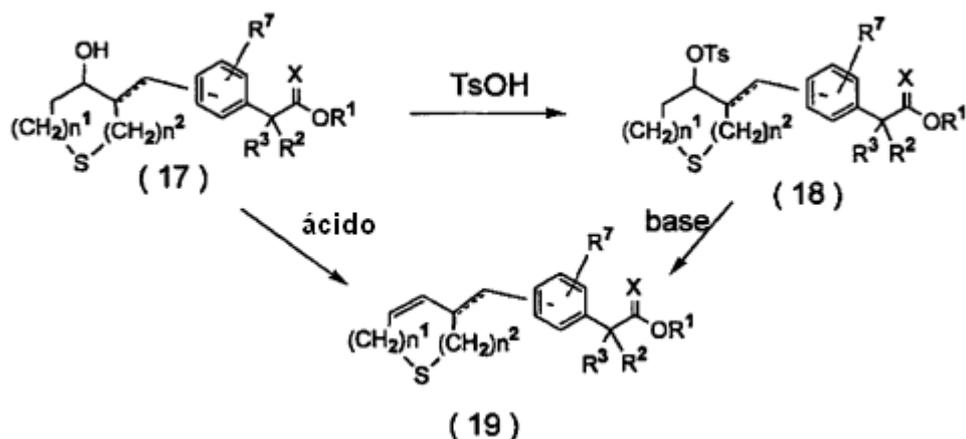


Los compuestos representados mediante la fórmula general (16) se pueden preparar por reacción de un compuesto representado mediante la fórmula general (15) con un agente de fluoración en una cantidad que corresponde a la reacción en un disolvente orgánico a una temperatura desde temperatura ambiente a una temperatura de reflujo por calentamiento. Por ejemplo, un compuesto diano se puede obtener realizando la reacción sin disolvente o en un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, o triclorofluorometano con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento.

5

10 <Procedimiento de preparación 8>

[Fórmula 9]



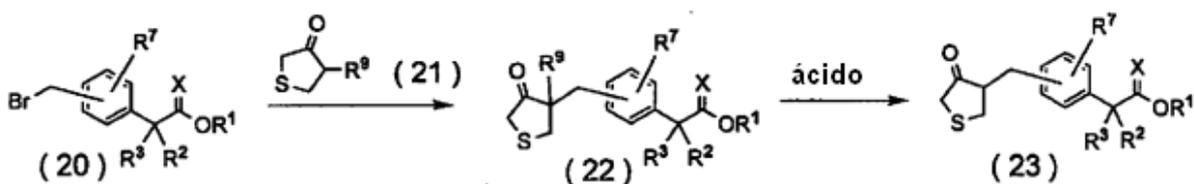
Los compuestos representados mediante la fórmula general (18) se pueden preparar por reacción de un compuesto representado mediante la fórmula general (17) en un disolvente orgánico a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de ácido p-toluenosulfónico (TsOH) en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen, por ejemplo, tolueno, benceno. Adicionalmente, los compuestos representados mediante la fórmula general (19) se pueden obtener por tratamiento de un compuesto representado mediante la fórmula general (18) en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, t-butóxido potásico. Como alternativa, los compuestos representados mediante la fórmula general (19) se pueden preparar por reacción de un compuesto representado mediante la fórmula general (17) en un disolvente orgánico a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de un ácido en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen, por ejemplo, tolueno, benceno. Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

15

20

<Procedimiento de preparación 9>

[Fórmula 10]



(En la fórmula, R⁹ representa grupo etoxicarbonilo, o grupo ciano.)

5 Los compuestos representados mediante la fórmula general (22) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula general (21), y un compuesto de bromuro de bencilo representado mediante la fórmula general (20) en un disolvente orgánico a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de una base en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos de disolvente orgánico incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidruro sódico.

10 Los compuestos representados mediante la fórmula general (23) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula general (22) en un disolvente polar a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de un ácido en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del disolvente polar incluyen, por ejemplo, 1,4-dioxano, agua. Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico.

<Procedimiento de preparación 10>

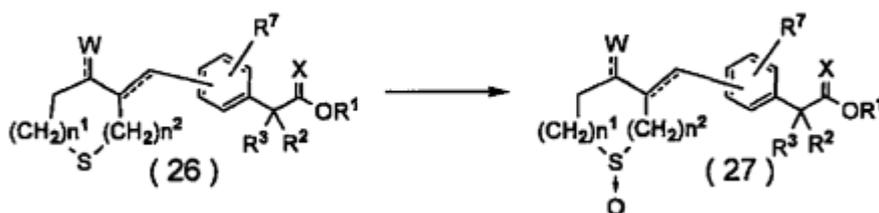
[Fórmula 11]



20 Los compuestos representados mediante la fórmula general (25) se pueden preparar, por ejemplo, sometiendo un compuesto representado mediante la fórmula general (24) a una reacción que usa pentasulfuro de fósforo, o el reactivo de Lawesson que se describe en Organic Synthesis, 62, 158, 1984, o Synthesis, 831, 1978.

<Procedimiento de preparación 11>

[Fórmula 12]

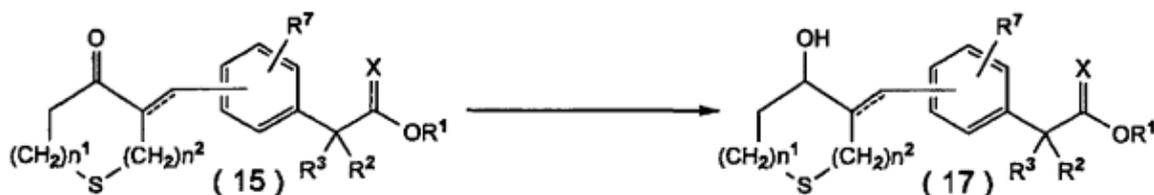


25 Los compuestos representados mediante la fórmula general (27) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula general (26) en un disolvente orgánico a una temperatura desde una temperatura con refrigeración en hielo hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de un agente oxidante en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen, por ejemplo,

diclorometano. Los ejemplos del agente oxidante incluyen, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno.

<Procedimiento de preparación 12>

[Fórmula 13]



5

Los compuestos representados mediante la fórmula general (17) se pueden preparar por reducción de un compuesto representado mediante la fórmula general (15) en un disolvente orgánico a una temperatura desde una temperatura con refrigeración en hielo hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de un agente reductor en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del agente reductor incluyen, por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio. Los ejemplos del disolvente incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, metanol, etanol. Estos disolventes se pueden usar en forma de una mezcla de los mismos en una relación de mezcla apropiada.

10

<Procedimiento de preparación 13>

[Fórmula 14]



Los compuestos representados mediante la fórmula general (17) se pueden preparar por reducción de un compuesto representado mediante la fórmula general (28) en un disolvente orgánico, agua o un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua en presencia de una base, una fuente de hidrógeno y un catalizador en una cantidad que corresponde a la reacción a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen, metanol, etilenglicol dimetil éter, dimetilformamida. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, piridina, carbonato potásico, hidróxido sódico. Los ejemplos del catalizador incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio, paladio/carbono activado, dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]níquel /trifenilfosfina. Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, formiato amónico, borohidruro sódico, trietilsilano. Además, también se pueden añadir cloruro de paladio, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, o similares.

15

20

<Procedimiento de preparación 14>

Los ácidos libres se pueden obtener sometiendo un compuesto de éster, obtenido mediante cualquiera de los procedimientos de Preparación 1 a 13, a una reacción de hidrólisis habitual. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico a una temperatura desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo por calentamiento en presencia de un ácido o de una base en una cantidad que corresponde a la reacción. Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, y los ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, hidróxido de litio. Cuando se preparan las sales de los compuestos representados mediante la fórmula general (1), los compuestos se pueden convertir en aquéllos en forma de una sal mediante un tratamiento de manera convencional con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido láctico, y ácido butírico, una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, alcóxido sódico, meglumina, trometamina, olamina, y diolamina, o un aminoácido.

30

35

Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1) y preparados como se ha descrito anteriormente se pueden aislar y purificar en la forma libre o en la forma de sal mediante operaciones

habituales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía. Además, los isómeros tales como enantiómeros, estereoisómeros e isómeros de posición de los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1) se pueden aislar y purificar de manera convencional, por ejemplo, mediante recristalización fraccionada, procedimiento de columna quiral, procedimiento de diastereómero, o similares.

Para el medicamento de la presente invención, se puede usar una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en un compuesto representado mediante la fórmula general (1), una sal del mismo, y un hidrato y un solvato del mismo fisiológicamente aceptable. Aunque la sustancia que se ha mencionado anteriormente, per se, se puede usar como el medicamento de la presente invención, se puede preparar y usar preferentemente una composición farmacéutica que comprende una o más clases de aditivos farmacéuticos junto con la sustancia que se ha mencionado anteriormente. La forma de la composición farmacéutica no está particularmente limitada, y se puede preparar como una composición farmacéutica en una forma arbitraria, por ejemplo, una composición farmacéutica para la administración oral tal como comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo sutilizado, gránulo, solución, suspensión, y jarabe, una composición farmacéutica para administración parenteral tal como inyección, parche, crema, pomada, preparación transdérmica, inhalador, gotas oculares, gotas nasales, gotas para los oídos, y supositorios.

Los tipos de aditivos farmacéuticos no están particularmente limitados, y los ejemplos incluyen, por ejemplo, bases, excipientes, lubricantes, agentes de revestimiento, agentes de revestimiento de azúcar, agentes humectantes, aglutinantes, agentes disgregantes, disolventes, solubilizantes, agentes para disolución, adyuvantes para disolución, agentes de suspensión, agentes dispersantes, emulgentes, tensioactivos, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, modificadores del pH, agentes calmantes, antisépticos, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, y similares, pero no se limitan a estos ejemplos. Aunque los aditivos farmacéuticos se pueden usar independientemente, se pueden usar dos o más clases de aditivos en una combinación adecuada.

Los ejemplos de las bases incluyen, por ejemplo, caolín, manteca de cacao, almidón de maíz, gel de hidróxido de aluminio seco, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, macrogol. Los ejemplos de los excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina, derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa, carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida), ácido silícico anhidro ligero, hidrogenofosfato cálcico.

Los ejemplos de los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de cálcico, talco, óxido de titanio. Los ejemplos de los agentes de revestimiento incluyen, por ejemplo, carmelosa cálcica, óxido de titanio, estearato de aluminio, talco. Los ejemplos de los agentes de revestimiento de azúcar incluyen, por ejemplo, sacarosa, lactosa, gelatina, parafina, celulosa cristalina. Los ejemplos de los agentes humectantes incluyen, por ejemplo, glicerol, urea, macrogol. Los ejemplos de los aglutinantes incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, goma arábiga en polvo, arginato sódico, carboximetilcelulosa, almidón, sacarosa, gelatina purificada, dextrina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, hidroxiethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona.

Los ejemplos de los agentes desintegrantes incluyen, por ejemplo, sacarosa, lactosa, almidón, agar en polvo, crospovidona, carboximetilcelulosa, carboximetil almidón sódico, carmelosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido cítrico anhidro, laurilsulfato sódico, dihidrogenofosfato cálcico. Los ejemplos de los disolventes incluyen, por ejemplo, agua purificada, agua para inyección, etanol, glicerol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, ácido clorhídrico, ácido acético. Los ejemplos de los solubilizantes incluyen, glicerol, estearato de polioxilo, polisorbato, macrogol. Los ejemplos de los agentes para disolución incluyen, además de los usados como los disolventes mencionados anteriormente, hidróxido sódico, carbonato sódico, meglumina. Los ejemplos de los adyuvantes para disolución incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, citrato sódico, ácido aspártico, hidróxido sódico, etanol, propilenglicol, D-manitol, benzoato sódico, benzoato de bencilo, urea, trietanolamina, polisorbato, polivinilpirrolidona, macrogol. Los ejemplos de los agentes de suspensión incluyen, por ejemplo, goma arábiga, cloruro de benzalconio, caolín, carmelosa, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, monoestearato de glicerilo, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxiethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos de los agentes dispersantes incluyen, por ejemplo, citrato sódico, óxido de aluminio ligero, óxido de titanio, estearato de cinc, polisorbato, macrogol, dextrina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilcelulosa. Los ejemplos de los emulgentes incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, glicerol, propilenglicol, cetanol, lecitina, lanolina, laurilsulfato sódico. Los ejemplos del tensioactivo incluyen, por ejemplo, escualeno, cetanol, polioxietileno cetil éter, laurmacrogol. Los ejemplos de los agentes isotónicos incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, glicerol, D-manitol. Los ejemplos de los agentes de tamponamiento incluyen, por ejemplo, los tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato. Los ejemplos de los modificadores del pH incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido fosfórico, y sales de los mismos, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, y ácido láctico, y sales de los mismos. Los ejemplos de los agentes calmantes incluyen, por ejemplo, creatinina, alcohol bencílico. Los ejemplos de los antisépticos incluyen, por ejemplo, ésteres del ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol de fenetilo, ácido deshidroacético, ácido sórbico. Los ejemplos de los conservantes incluyen, por ejemplo, ácido benzoico, ésteres del ácido p-oxibenzoico, ácido sórbico.

Los ejemplos de los estabilizantes incluyen, por ejemplo, taurina, aminoácidos, ésteres del ácido p-oxibenzoico, alcohol bencílico, celulosa cristalina, macrogol. Los ejemplos de los antioxidantes incluyen, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico. Los ejemplos de los colorantes incluyen, colorantes comestibles, β -caroteno, riboflavina. Los ejemplos de los edulcorantes incluyen aspartamo, sacarosa, D-sorbitol, maltosa. Los ejemplos de los agentes aromáticos incluyen esencia amarga, base amarga. Sin embargo, los aditivos farmacéuticos no se limitan a los que específicamente se han ejemplificado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1) tienen una acción inhibitoria superior frente a la producción de PGE₂ como se ha demostrado específicamente mediante los ejemplos de ensayo en los ejemplos que se mencionan a continuación, y reacciones adversas de los mismos tales como trastornos gastrointestinales se reducen significativamente. Por lo tanto, el medicamento que se ha mencionado anteriormente es útil como un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad arbitraria que resultante de la sobreproducción de prostaglandinas, especialmente la sobreproducción de PGE₂. Los ejemplos de la enfermedad resultante de la sobreproducción de prostaglandinas incluyen, por ejemplo, diversas inflamaciones, dolores, piroxias, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, cánceres, complicaciones diabéticas, enfermedades obstétricas y ginecológicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, hemopatías, enfermedades renales, y enfermedades urológicas, y los ejemplos preferentes incluyen reumatismo, infecciones por gripe u otros virus, frío, dolor de espalda o de cuello, dolor de la espalda baja, dolor de cabeza, dolor de muelas, esguince, fibromiositis, neuralgia, sinovitis, artritis incluyendo la artritis crónica reumatoide, artritis degenerativa u osteoartritis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, inflamación y dolor después del tratamiento de traumas o quirúrgico o dental, cáncer colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma de piel, poliposis adenomatosa, enfermedad y afección que guarda relación con la proliferación del tumor metastásico, retinopatía diabética o angiogénesis tumoral, contracción del músculo liso, dismenorrea, parto prematuro, asma, afección eosinofílica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la poliglutamina, enfermedad por priones, esclerosis lateral amiotrófica, déficit óseo, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diversas enfermedades alérgicas, trastorno cardíaco, enfermedad cerebrovascular, coagulación sanguínea, trombosis, vejiga hiperactiva (OAB, incluyendo los síntomas de, por ejemplo, urgencia urinaria, polaquiuria, nocturia, y/o incontinencia de urgencia), cistitis (incluyendo cistitis simple aguda, cistitis crónica, cistitis compleja, cistitis intersticial, y otros diversos tipos de cistitis), prostatitis (incluyendo prostatitis aguda y prostatitis crónica), hipertrofia prostática, diverticulitis suburetral, infección del tracto urinario, así como urgencia urinaria, polaquiuria, nocturia, e incontinencia urinaria que acompaña a enfermedades distintas de OAB, pero sin limitarse a estas. Entre estas enfermedades son preferentes como enfermedades objetivo, inflamaciones, dolores, piroxias, y enfermedades urológicas, y se pueden mencionar como enfermedades objetivo particularmente preferentes OAB (incluyendo los síntomas, por ejemplo, de urgencia urinaria, polaquiuria, nocturia, y/o incontinencia de urgencia), urgencia urinaria, polaquiuria, nocturia, e incontinencia urinaria que acompaña a enfermedades distintas de OAB. Como enfermedades distintas de OAB, son preferentes las enfermedades que resultan de las enfermedades urológicas distintas de OAB o inflamación, y son enfermedades particularmente preferentes cistitis (incluyendo cistitis simple aguda, cistitis crónica, cistitis compleja, cistitis intersticial, y otros diversos tipos de cistitis), prostatitis (incluyendo prostatitis aguda y prostatitis crónica), hipertrofia prostática, diverticulitis suburetral, e infección del tracto urinario. El medicamento de la presente invención se puede usar como un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de estas enfermedades o síndromes.

La dosis del medicamento de la presente invención no está particularmente limitada, y se puede elegir adecuadamente dependiendo de los síntomas del paciente, edad y sexualidad, el tipo de un principio activo, el tipo de una composición farmacéutica, el tipo de un fármaco usado en combinación. Por ejemplo, una dosis diaria para adultos se puede elegir normalmente entre el intervalo de 0,1 a 1000 mg, preferentemente de 1 a 500 mg, y las dosis que se han mencionado anteriormente se pueden administrar una vez al día o varias veces como porciones divididas. Aunque el medicamento de la presente invención se puede administrar de forma única, el medicamento se puede administrar en combinación con otros medicamentos que tengan la misma o diferente eficacia. Por ejemplo, el medicamento se puede usar en combinación con otro agente antiinflamatorio, agente antimicrobiano.

Ejemplos

La presente invención se explicará más específicamente con referencia a los siguientes ejemplos. Los significados de las abreviaturas usadas en los ejemplos y en los ejemplos de referencia son como siguen a continuación:

RMN ¹H: espectro de resonancia magnética nuclear de protón, CDCl₃: cloroformo deuterado, DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado, CD₃OD : metanol deuterado, Hz: hercio, J: constante de acoplamiento, m: multiplete, quint: quintuplete, c: cuadruplete, dt: duplete de tripletes, dd: duplete de dupletes, ddd: duplete de duplete de dupletes, t: triplete, d: duplete, s: singlete, a: ancho, Rf: factor de retardo, y M: concentración molar. RMN se refiere al espectro de resonancia magnética nuclear a 270 MHz, y se usó TMS (tetrametilsilano) como una sustancia patrón interno.

Ejemplo 1: 2-[4-(4-oxotian-3-ilidenmetil)fenil]propionato de terc-butilo

A una solución de 2-(4-formilfenil)propionato de terc-butilo (2,0 g), 4-oxotiano (1,2 g) y piperidina (1,0 ml) en tolueno (10,0 ml) se añadió ácido acético (2,0 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se llevó a reflujo mediante

calentamiento durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (570 mg, 20%).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,40 (9H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,88-2,95 (2H, m), 2,99-3,07 (2H, m), 3,63 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,84 (2H, s), 7,28-7,36 (4H, m), 7,51 (1H, s).

Ejemplo 2: Ácido 2-[4-(4-oxotian-3-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(4-oxotian-3-ilidenmetil)fenil]propionato de terc-butilo (220 mg) obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en cloroformo (2,0 ml), se añadió a la solución ácido trifluoroacético (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (160 mg, 87%).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,88-2,95 (2H, m), 2,99-3,07 (2H, m), 3,77 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,82 (2H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, s).

Ejemplo 3: 2-[4-(3-oxotian-2-ilidenmetil)fenil]propionato de terc-butilo

Usando 2-(4-formilfenil)propionato de terc-butilo (500 mg) y 3-oxotiano (500 mg), se obtuvo el compuesto del título (210 mg, 30%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,40 (9H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,28-2,39 (2H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,63 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 4: Ácido 2-[4-(3-oxotian-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(3-oxotian-2-ilidenmetil)fenil]propionato de terc-butilo (210 mg) obtenido en el Ejemplo 3 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 2 para dar el compuesto del título (80 mg, 46%).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,28-2,38 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,78 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 5: Ácido 2-[4-(3-hidroxitian-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(3-oxotian-2-ilidenmetil)fenil]propiónico (80 mg) obtenido en el Ejemplo 4 se disolvió en metanol (1,0 ml), y se añadió borohidruro sódico a la solución (11 mg) refrigerando con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10%, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (24 mg, 30%).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,85-2,02 (3H, m), 2,17-2,34 (1H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,42-4,47 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 6: 2-[4-(3-ciano-4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propionato de metilo

La 4-ciano-3-tetrahidrotiofenona (5,0 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml), a continuación se añadió hidruro sódico (aceite, aproximadamente al 60%, 950 mg) refrigerando con hielo, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación se añadió a la mezcla una solución de 2-(4-bromometilfenil)propionato de metilo (10,1 g) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) refrigerando con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (5,5 g, 46%).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,01 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,11 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,20 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,23 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,41 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,55 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,68 (3H, s), 3,73 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,27-7,31 (4H, m).

Ejemplo 7: Ácido 2-[4-(3-ciano-4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(3-ciano-4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propionato de metilo (2,0 g) obtenido en el Ejemplo 6 se disolvió en 1,4-dioxano (14 ml), a continuación se añadió ácido bromhídrico acuoso al 47% (10,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (1,36 g, 78%).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,52 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,00 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,11 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,20 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,23 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,41 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,55 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,76 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz).

55

Ejemplo 8: Ácido 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(3-ciano-4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico (1,27 g) obtenido en el Ejemplo 7 se disolvió en 1,4-dioxano (10,0 ml), se añadió ácido sulfúrico acuoso al 30% (10,0 ml) a la solución y se agitó durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (550 mg, 50%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,55-2,65 (1H, m), 2,67-2,83 (2H, m), 2,97 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 11,9 Hz), 3,17 (1H, d, J = 14,3 Hz, 3,1 Hz), 3,24 (1H, d, J = 17,8 Hz), 3,35 (1H, d, J = 17,8 Hz), 3,68 (1H, c, J = 7,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 9: Ácido 2-[4-(4-hidroxitiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico (24 mg) obtenido en el Ejemplo 8 se disolvió en etanol (1,0 ml), se añadió borohidruro sódico (9,4 mg) agitando en un baño de hielo, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 2,0 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, y se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/ácido acético = 50/50/1) para dar los compuestos del Ejemplo 9-A (cristales incoloros, 4,6 mg, 19%) y del Ejemplo 9-B (aceite incoloro, 11,6 mg, 48%).

Ejemplo 9-A

Valor de Rf: 0,50 (hexano/acetato de etilo/ácido acético = 50/50/1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,44 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,30-2,60 (3H, m), 2,70-2,90 (3H, m), 3,05 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 5,1 Hz), 3,68 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 4,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 9-B

Valor de Rf: 0,45 (hexano/acetato de etilo/ácido acético = 50/50/1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,40-2,65 (3H, m), 2,69 (1H, dd, J = 18,4 Hz, 8,1 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 3,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 5,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 4,9 Hz), 3,70 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 4,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 10: Ácido 2-[4-(2,3-dihidrotiofen-3-ilmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(4-hidroxitiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 9 se disolvió en tolueno (30 ml), y se añadió ácido p-toluenosulfónico (710 mg) a la solución y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua, y la fase orgánica se separó, y se lavó con agua y salmuera saturada. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto de ácido 2-[4-[4-(4-toluenosulfonilo)tiolan-3-ilmetil]fenil]propiónico (700 mg). Aparte se disolvió el producto (474 mg) en tetrahidrofurano (4,0 ml), y se añadió terc-butóxido potásico (506 mg) a la solución, y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2,0 M refrigerando con hielo, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (90 mg, 14,4% durante 2 etapas).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,60-2,83 (2H, m), 2,85-3,02 (1H, c, J = 5,3 Hz), 3,08-3,42 (2H, m), 3,71 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 2,4 Hz), 6,15 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 1,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 11: Ácido 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]tiopropiónico

El ácido 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]propiónico (300 mg) obtenido en el Ejemplo 8 se disolvió en tolueno (3,0 ml), y se añadió a la solución el reactivo de Lawesson (729 mg), y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (166 mg, 52,4%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,54-2,66 (1H, m), 2,66-2,82 (2H, m), 2,86-3,06 (1H, m), 3,20 (1H, dd, J = 13,5, 2,7 Hz), 3,26 (1H, d, J = 17,8 Hz), 3,37 (1H, d, J = 17,8 Hz), 3,87 (1H, c, J = 7,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 12: Ácido 2-[4-(4-hidroxitiolan-3-ilmetil)fenil]tiopropiónico

El ácido 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilmetil)fenil]tiopropiónico (100 mg) obtenido en el Ejemplo 11 se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml), y se añadió a la solución borohidruro sódico (16,2 mg) refrigerando con hielo, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se

añadió a la mezcla de reacción ácido sulfúrico acuoso 0,5 M, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar los compuestos del Ejemplo 12-A (aceite de color marrón pálido, 16 mg, 15,9%) y del Ejemplo 12-B (aceite incoloro, 12 mg, 11,9%).

Ejemplo 12-A

Valor de Rf: 0,25 (hexano/acetato de etilo = 1/4)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,30 (1H, m), 2,67-3,09 (6H, m), 3,87 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,30 (1H, s a), 7,22 (4H, s).

Ejemplo 12-B

Valor de Rf: 0,20 (hexano/acetato de etilo = 1/4)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,47-3,14 (7H, m), 3,87 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,19 (1H, s a), 7,11-7,24 (4H, m).

Ejemplo 13: 2-{4-[3-oxotiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propionato de terc-butilo

Usando 2-(4-formilfenil)propionato de terc-butilo (1,9 g) y 3-oxotiolano (1,24 g), se obtuvo el compuesto del título (570 mg, 22%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,40 (9H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,64 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 14: Ácido 2-{4-[3-oxotiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico

Usando el 2-{4-[3-oxotiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propionato de terc-butilo (560 mg) obtenido en el Ejemplo 13, se obtuvo el compuesto del título (180 mg, 48%) de la misma manera que el del Ejemplo 2.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,78 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 15: 2-{4-[3-oxotiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propionato de etilo

Usando 2-(4-formilfenil)propionato de etilo (10,0 g) y 3-oxotiolano (4,75 g), se obtuvo el compuesto del título (6,8 g, 55%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,73 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,06-4,19 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 16: 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo

El compuesto del título (0,33 g, 3%) se obtuvo como un componente minoritario de la misma manera que el del Ejemplo 15.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,47 (2H, s), 3,75 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,04 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,07-4,20 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 17: 2-{4-[3-Hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propionato de etilo

El 2-{4-[3-oxotiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propionato de etilo (6,8 g) obtenido en el Ejemplo 15 se disolvió en una solución (30 ml) de tetrahidrofurano/etanol (1/2), y se añadió a la solución borohidruro sódico (900 mg) refrigerando con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido cítrico acuoso al 10%, el disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/2) para dar el compuesto del título (5,1 g, 75%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,72 (1H, d, J = 4,3 Hz), 1,98-2,23 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,70 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,02-4,21 (2H, m), 4,84-4,90 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 18: Ácido 2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico

El 2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propionato de etilo (5,1 g) obtenido en el Ejemplo 17 se disolvió en etanol (30 ml), y después se añadió a la solución hidróxido sódico acuoso 2,0 M (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10%, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título (4,0 g, 87%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98-2,22 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 19: Resolución óptica del ácido 2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico

5 El ácido 2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico obtenido en el Ejemplo 18 se separó en 4 isómeros mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en las siguientes condiciones.

Instrumento: Los de Shimadzu Corporation (bomba: LC-6AD, horno de columna: CTO-10ACVP, detector de UV: SPD-10AVP)

Columna: CHIRALCEL OJ-H (Daicel Chemical Industries, Ltd., Ltd.)

Temperatura de la columna: 30 °C

10 Disolvente de desarrollo: hexano (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/etanol = 72/28 (relación de volumen)

Caudal: 1,0 ml/min

Longitud de onda de detección: 219 nm

Ejemplo 19-A: (2S,3'R)-2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico ácido Tiempo de retención: 13,0 minutos

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98-2,22 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz).

$[\alpha]_D^{20}$: +45° (c = 0,01, EtOH)

Ejemplo 19-B: Ácido (2R,3'R)-2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico Tiempo de retención: 14,5 minutos

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98-2,22 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz).

$[\alpha]_D^{20}$: -55° (c = 0,01, EtOH)

Ejemplo 19-C: (2S,3'S)-2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico ácido Tiempo de retención: 17,2 minutos

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98-2,22 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz).

$[\alpha]_D^{20}$: +54° (c = 0,01, EtOH)

Ejemplo 19-D: (2R,3'S)-2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico ácido Tiempo de retención: 19,4 minutos

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98-2,22 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz)

$[\alpha]_D^{20}$: -46° (C = 0,01, EtOH)

Ejemplo 20: Ácido (2S)-2-[4-(2,5-dihidrotien-(Z)-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

35 El ácido (2S,3'S)-2-[4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil]propiónico (100 mg) obtenido en el Ejemplo 19-C se disolvió en tolueno (2,0 ml), y se añadió a la solución ácido p-toluenosulfónico (86,3 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a reflujo mediante calentamiento. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 50/1) para dar el compuesto del título (12 mg, 12,8%).

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,72 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,13 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 3,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,16-7,30 (4H, m).

Ejemplo 21: 2-[4-(4-hidroxitiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo

Usando el 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (470 mg) obtenido en el Ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título (380 mg, 80%) de la misma manera que el del Ejemplo 17.

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,21 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 11,3, 4,6 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 11,3, 4,6 Hz), 3,63-3,86 (3H, m), 4,02-4,22 (2H, m), 4,79-4,88 (1H, m), 6,67 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 22: Ácido 2-[4-(4-hidroxitiolan-3-ilidenmetil)fenil]propiónico

Usando el 2-[4-(4-hidroxitiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (380 mg) obtenido en el Ejemplo 21, el compuesto del título (22,3 mg, 6,4%) se obtuvo de la misma manera que el del Ejemplo 18.

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 11,3, 4,3 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 11,3, 4,3 Hz), 3,65-3,80 (3H, m), 4,78-4,83 (1H, m), 6,66 (1H, s), 7,15-7,40 (4H, m).

Ejemplo 23: Ácido 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propiónico

Usando el 2-[4-(4-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título (191,7 mg, 20%) de la misma manera que el del Ejemplo 8.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,54 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,46 (2H, s), 3,80 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,03 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,38-7,52 (5H, m).

Ejemplo 24: 2-[4-(3,3-difluorotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo

El 2-[4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo 15 se disolvió en trifluoruro de dietilaminoazufre (3,0 ml), y la solución se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, la separación de fases se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (43 mg, 13,3%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,41-2,60 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,71 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,00-4,24 (2H, m), 6,87-6,94 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 25: Ácido 2-[4-(3,3-difluorotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(3,3-difluorotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (43 mg) obtenido en el Ejemplo 24 se disolvió en una solución de etanol/agua (1/1, 1,0 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (20 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico acuoso 2,0 M, la separación de fases se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (33,3 mg, 85,1%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,39-2,62 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,75 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 26: Ácido 2-[4-(3-oxotiolan-2-ilmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propiónico (500 mg) obtenido en el Ejemplo 14 se disolvió en una mezcla de metanol (20 ml)/tetrahidrofurano (10,0 ml)/agua (5,0 ml)/ácido acético (1,1 ml), y se añadió a la solución magnesio (150 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió magnesio adicional (80 mg), y posteriormente la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción agua y ácido acético, la solución se concentró a presión reducida. Se añadió salmuera saturada al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (132 mg, 26%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,48-2,95 (5H, m), 3,29 (1H, dd, J = 14,0, 4,1 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 9,2, 4,1 Hz), 3,72 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 27: Ácido 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(3-oxotiolan-2-ilmetil)fenil]propiónico (100 mg) obtenido en el Ejemplo 26 se disolvió en metanol (3,0 ml), y se añadió a la solución ácido clorhídrico concentrado (0,3 ml), y después se añadió cianoborohidruro sódico (50 mg). La mezcla se agitó durante una noche, después se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (3,0 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio acuoso (16 mg, 2,0 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se concentró a presión reducida, después el residuo se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar los isómeros del compuesto del título, los compuestos del Ejemplo 27-A (cristales incoloros, 21 mg, 21%) y del Ejemplo 27-B (aceite incoloro, 44 mg, 44%).

Ejemplo 27-A

Valor de Rf: 0,35 (hexano/acetato de etilo = 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,81-1,98 (1H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,82-2,98 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,61 (1H, ddd, J = 7,8, 7,8, 3,0 Hz), 3,72 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,19-4,25 (1H, m), 7,22-7,26 (4H, m).

Ejemplo 27-B

Valor de Rf: 0,30 (hexano/acetato de etilo = 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,06-2,16 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 14,0, 8,1 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 14,0, 7,3 Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 3,61 (1H, ddd, J = 8,1, 7,3, 3,2 Hz), 3,72 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,19-4,25 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 28: 4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenilacetato de etilo

A partir de 4-formilfenilacetato de etilo (590 mg), se obtuvo el compuesto del título (950 mg, 78%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,25 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,64 (2H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 29: Ácido 4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenilacético

A partir del 4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenilacetato de etilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título (15,5 mg, 9%) de la misma manera que el del Ejemplo 25.

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ ; 2,79 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,25-3,37 (2H, m), 3,64 (2H, s), 7,29-7,50 (3H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 30: 4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)fenilacetato de etilo

A partir del 4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenilacetato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título (250 mg, 83%) de la misma manera que el del Ejemplo 17.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,99-2,22 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,60 (2H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,86-4,90 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 31: Ácido 4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)fenilacético

A partir del 4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)fenilacetato de etilo (250 mg) obtenido en el Ejemplo 30, se obtuvo el compuesto del título (72,6 mg, 32%) de la misma manera que el del Ejemplo 25.

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ ; 1,99-2,10 (2H, m), 3,06-3,16 (1H, m), 3,24-3,40 (1H, m), 3,57 (2H, s), 4,76 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,66 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 32: 2-{4-[hidroxi(2-oxotiolan-3-il)metil]fenil}propionato de etilo

3-Bromotiolan-2-ona (315 mg) y 2-(4-formilfenil)propionato de etilo (300 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano, y se añadió a la solución cinc (147 mg) y una cantidad catalítica de yodo, y la mezcla de reacción se calentó hasta que la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (106 mg, 20%).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98 (1H, m), 2,31-2,52 (1H, m), 2,72-2,85 (1H, m), 2,87 (1H, s a), 3,10-3,32 (2H, m), 3,69 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,00-4,22 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18-7,21 (4H, s).

Ejemplo 33: Ácido 2-{4-[hidroxi(2-oxotiolan-3-il)metil]fenil}propiónico

El 2-{4-[hidroxi(2-oxotiolan-3-il)metil]fenil}propionato de etilo (106 mg) obtenido en el Ejemplo 32 se disolvió en 1,4-dioxano (2,0 ml), y se añadió a la solución ácido sulfúrico acuoso al 30% (2,0 ml), y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (64 mg, 66%).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,96-2,11 (1H, m), 2,39-2,50 (1H, m), 2,72-2,86 (1H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 3,71 (1H, dt, J = 14,0, 7,0 Hz), 5,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (4H, s).

Ejemplo 34: 2-[4-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo

El 2-[4-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo 32 se disolvió en tolueno (3,0 ml), y se añadió ácido p-toluenosulfónico a la solución (200 mg), y se agitó durante 1 hora a reflujo mediante calentamiento. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (251 mg, 89%).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 (H, d, J = 7,3 Hz), 3,26-3,42 (4H, m), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,02-4,24 (2H, m), 7,26-7,49 (4H, m).

Ejemplo 35: Ácido 2-[4-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (124 mg) obtenido en el Ejemplo 34 se disolvió en 1,4-dioxano (4,0 ml), y después se añadió a la solución ácido sulfúrico acuoso al 30% (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, después se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (65 mg, 58%).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,20-3,48 (4H, m), 3,78 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,20-7,54 (5H, m).

Ejemplo 36: 2-[4-(tiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo

Se disolvió cloruro de (2-tetrahidrotienil)trifenilfosfonio (5,8 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió gota a gota a la solución una solución de n-butillitio 1,6 M en hexano (9,5 ml) a -5 °C, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 2-(4-formilfenil)propionato de etilo (3,6 g) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a -5 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10%, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 7/1) para dar el compuesto del título (2,5 g, 58%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,20 y 1,21 (3H, 2t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,97-2,20 (2H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 3,08 y 3,19 (2H, 2t, J = 7,3 Hz), 3,68 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,02-4,21 (2H, m), 6,40 y 6,46 (1H, 2s), 7,17 y 7,27 (2H, 2d, J = 8,4 Hz), 7,24 y 7,38 (2H, 2d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 37: Ácido 2-[4-(tiolan-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(tiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (450 mg) obtenido en el Ejemplo 36 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (390 mg, 96%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,97-2,18 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 3,07 y 3,19 (2H, 2t, J = 7,3 Hz), 3,65-3,76 (1H, m), 6,40 y 6,46 (1H, 2s), 7,17 y 7,28 (2H, 2d, J = 8,4 Hz), 7,25 y 7,39 (2H, 2d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 38: 2-[4-[(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-il)hidroximetil]fenil]propionato de etilo

Se disolvió 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno (1,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió gota a gota a la solución una solución de n-butillitio 1,6 M en hexano (6,0 ml) a -60 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 0 °C, se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, después se añadió gota a gota una solución de 2-(4-formilfenil)propionato de etilo (1,5 g) en tetrahidrofurano (2,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10%, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 39%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,90-2,10 (2H, m), 2,16-2,41 (2H, m), 2,94-3,08 (1H, m), 3,12-3,26 (2H, m), 3,31 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,70 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,02-4,22 (2H, m), 5,44-5,50 (1H, m), 7,27-7,36 (4H, m).

Ejemplo 39: 2-[4-[cloro-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-il)metil]fenil]propionato de etilo

El 2-[4-[(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-1-il)hidroximetil]fenil] propionato de etilo (400 mg) obtenido en el Ejemplo 38 se disolvió en 1,4-dioxano (5,0 ml), y después se añadió a la solución cloruro de tionilo (0,2 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (420 mg, 99%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,03-2,36 (3H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 3,00-3,14 (1H, m), 3,15-3,28 (1H, m), 3,59-3,76 (2H, m), 4,01-4,21 (2H, m), 5,22 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 40: 2-[4-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo

El 2-[4-[cloro-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-il)metil]fenil] propionato de etilo (420 mg) obtenido en el Ejemplo 39 se disolvió en benceno (7,0 ml), y se añadió a la solución 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,45 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 79%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,31 (2H, quint, J = 7,3 Hz), 3,00-3,12 (4H, m), 3,73 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,04-4,22 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,33-7,42 (4H, m).

Ejemplo 41: Ácido 2-[4-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[4-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-ilidenmetil)fenil]propionato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo 40 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (150 mg, 55%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,31 (2H, quint, J = 7,3 Hz), 2,99-3,11 (4H, m), 3,78 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,37-7,41 (4H, m).

Ejemplo 42: Ácido 2-[4-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-ilmetil)fenil]propiónico

El ácido 2-[4-(1,1-Dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-ilidenmetil)fenil]propiónico (90 mg) obtenido en el Ejemplo 41 se disolvió en metanol (2,0 ml), y se añadió a la solución paladio al 5%/carbono activado (20 mg), y la mezcla se agitó

55

durante 1 hora en flujo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título (63 mg, 70%).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,72-2,28 (4H, m), 2,65-2,77 (1H, m), 2,97-3,37 (4H, m), 3,73 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 43: Sal de litio del ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico

10 El ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico (200 mg) obtenido en el Ejemplo 19-C se disolvió en etanol (5,0 ml) a temperatura ambiente, y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio acuoso (31,7 mg, 1,0 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo resultante se disolvió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El agua se evaporó a partir de la fase acuosa a presión reducida para dar el compuesto del título (150,6 mg, 74%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ; 1,23 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,80-2,09 (2H, m), 3,01-3,30 (3H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 6,58 (1H, s), 7,20-7,29 (4H, m).

Ejemplo 44: Sal sódica del ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico

15 Usando el ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico (200 mg) obtenido en el Ejemplo 19-C e hidróxido sódico (40 mg), se obtuvo el compuesto del título (219,9 mg, 100%) de la misma manera que el del Ejemplo 38.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ; 1,23 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,79-2,08 (2H, m), 3,01-3,26 (3H, m), 4,59-4,68 (1H, m), 6,57 (1H, s), 7,18-7,29 (4H, m).

20 **Ejemplo 45: Sal de 2-aminoetanol del ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico**

25 El ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico (500 mg) obtenido en el Ejemplo 19-C se disolvió en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió a la solución 2-aminoetanol (116 mg), y después la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después los cristales se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (513,1 mg, 83%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ; 1,29 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,80-2,10 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,01-3,24 (2H, m), 3,40-3,50 (3H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,20-7,35 (4H, m).

Ejemplo 46: Sal potásica del ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico

30 Usando el ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico (300 mg) obtenido en el Ejemplo 19-C e hidróxido potásico (64 mg), se obtuvo el compuesto del título (350 mg, 100%) de la misma manera que el del Ejemplo 38.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ; 1,22 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,79-2,08 (2H, m), 3,01-3,28 (3H, m), 4,64 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,57 (1H, s), 7,20-7,30 (4H, m).

Ejemplo 47: Sal cálcica del ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico

35 El ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil]fenil}propiónico (300 mg) obtenido en el Ejemplo 19-C se disolvió en etanol (6,0 ml) a temperatura ambiente, y se añadió a la solución hidróxido de calcio (42,4 mg, 1,5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo resultante se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (308 mg, 94%).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ; 1,28 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,80-2,08 (2H, m), 3,02-3,24 (3H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 5,37-5,50 (1H, s a), 6,58 (1H, s), 7,20-7,38 (4H, m).

Ejemplo 48: 2-(5-Bromo-4-formil-2-metoxifenil)propionato de metilo

45 A una suspensión de tetraacetato de plomo (16,8 g) en benceno (80 ml) se añadió una solución de 2-metoxi-4-metilacetofenona (5,35 g) en metanol (8,25 ml), y después se añadió gota a gota a la mezcla complejo de trifluoruro de boro/éter dietílico (16,5 ml) con agitación refrigerando con hielo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, y se extrajo con benceno, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 15/1) para dar 2-metoxi-4-metilfenilacetato de etilo (3,22 g).

50 El 2-metoxi-4-metilfenilacetato de etilo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió gota a gota a la solución una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica 1,0 M en tetrahidrofurano (19 ml) a -70 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, después se añadió gota a gota a la mezcla yoduro de metilo (3,1 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente a -30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó

55

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar 2-(2-metoxi-4-metilfenil)propionato de metilo (2,65 g).

5 El 2-(2-metoxi-4-metilfenil)propionato de metilo (2,15 g) se disolvió en clorobenceno (20 ml), y se añadió a la solución N-bromosuccinimida (4,03 g) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (20 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar 2-(5-bromo-4-bromometil-2-metoxifenil) propionato de metilo (860 mg).

10 A una solución de 2-nitropropano (210 mg) en metanol (5 ml) se añadió metóxido sódico (130 mg), y la solución se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 0,5 horas, y después se refrigeró con hielo. A esta mezcla de reacción se añadió una solución del 2-(5-bromo-4-bromometil-2-metoxifenil)propionato de metilo (860 mg) obtenido anteriormente en metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M, agua, y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en
15 columna (hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar el compuesto del título (540 mg).
RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,67 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,04 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, s), 7,48 (1H, s), 10,28 (1H, s).

Ejemplo 49: 2-[5-bromo-2-metoxi-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

20 Usando el 2-(5-bromo-4-formil-2-metoxifenil)propionato de metilo (540 mg) obtenido en el Ejemplo 48 y 3-oxotiolano (370 mg), se obtuvo el compuesto del título (230 mg, 35%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,46 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,00 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,32 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,73 (1H, s).

Ejemplo 50: 2-[5-bromo-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propionato de metilo

25 El 2-[5-bromo-2-metoxi-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (230 mg) obtenido en el Ejemplo 49 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (230 mg, 99%).
RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,44 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,77 (1H, d, J = 4,3 Hz), 2,01-2,27 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,98 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,90-4,97 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,38 (1H, s).

Ejemplo 51: Ácido 2-[5-bromo-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propiónico

30 El 2-[5-bromo-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propionato de metilo (140 mg) obtenido en el Ejemplo 50 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (110 mg, 78%).
RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,01-2,27 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,37-3,49 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,03 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,90-4,96 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,42 (1H, s).

Ejemplo 52: 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propionato de metilo

35 El 2-[5-bromo-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propionato de metilo (50 mg) obtenido en el Ejemplo 50 se disolvió en etilenglicol dimetil éter (2 ml), y después se añadió a la solución formiato amónico (25 mg), trietilamina (0,1 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (50 mg). La mezcla se agitó durante una noche a 80 °C en una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (30 mg, 72%).
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,44 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,69 (1H, d, J = 4,3 Hz), 1,97-2,23 (2H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,34-3,48 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,04 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,82-4,90 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 53: Ácido 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propiónico

45 El 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-2-metoxifenil]propionato de metilo (40 mg) obtenido en el Ejemplo 52 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (27 mg, 71%).
RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,99-2,24 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,07 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,90 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,02 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 54: 2-(4-formil-3-nitrofenil)propionato de metilo

50 Usando 4-metil-3-nitrofenilacetofenona (8,96 g) como material de partida, se obtuvo el compuesto del título (260 mg) de la misma manera que el del Ejemplo 48.
RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,56 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,71 (3H, s), 3,90 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,40 (1H, s).

Ejemplo 55: 2-[3-Nitro-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

Usando el 2-(4-formil-3-nitrofenil)propionato de metilo (360 mg) obtenido en el Ejemplo 54 y 3-oxotiolano (270 mg), se obtuvo el compuesto del título (180 mg, 37%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,57 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 3,83 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,9 Hz), 7,70 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 56: 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-3-nitrofenil]propionato de metilo

El 2-[3-nitro-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (180 mg) obtenido en el Ejemplo 55 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (125 mg, 69%).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,55 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,84 (1H, d, J = 4,3 Hz), 2,05-2,25 (2H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,85-4,92 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 57: Ácido 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-3-nitrofenil]propiónico

El 2-[4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)-3-nitrofenil]propionato de metilo (125 mg) obtenido en el Ejemplo 56 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (110 mg, 92%).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,57 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,05-2,25 (2H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 3,82 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,86-4,92 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 58: 2-(3-fluoro-4-formilfenil)propionato de metilo

Usando 3-fluoro-4-metilacetofenona (5,0 g) como material de partida, se obtuvo el compuesto del título (1,05 g) de la misma manera que el del Ejemplo 48.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 11,6, 1,6 Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 7,6 Hz), 10,33 (1H, s).

Ejemplo 59: 2-[3-fluoro-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

Usando el 2-(3-fluoro-4-formilfenil)propionato de metilo (1,05 g) obtenido en el Ejemplo 58 y 3-oxotiolano (1,02 g), se obtuvo el compuesto del título (770 mg, 52%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,3, 1,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,66 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 8,1 Hz).

Ejemplo 60: 2-[3-fluoro-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

El 2-[3-fluoro-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo 59 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (200 mg, 99%).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,74 (1H, d, J = 3,2 Hz), 2,00-2,24 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,37-3,49 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,70 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,86-4,93 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J = 11,3, 1,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,4, 8,1 Hz).

Ejemplo 61: Ácido 2-[3-fluoro-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[3-fluoro-4-(3-hidroxitiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo 60 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (170 mg, 89%).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,00-2,24 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,73 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,87-4,92 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J = 11,3, 1,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,4, 8,1 Hz).

Ejemplo 62: 2-(3-cloro-4-formilfenil)propionato de metilo

Usando 3-cloro-4-metilacetofenona (2,28 g) como material de partida, se obtuvo el compuesto del título (170 mg) de la misma manera que el del Ejemplo 48.

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,69 (3H, s), 3,76 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,44 (1H, s).

Ejemplo 63: 2-[3-cloro-4-(3-oxotiolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

Usando el 2-(3-cloro-4-formilfenil)propionato de metilo (170 mg) obtenido en el Ejemplo 62 y 3-oxotiolano (115 mg), se obtuvo el compuesto del título (50 mg, 21%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,72 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (1H, s).

Ejemplo 64: 2-[3-cloro-4-(3-hidroxitolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

El 2-[3-cloro-4-(3-oxotolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (50 mg) obtenido en el Ejemplo 63 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (40 mg, 80%).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,76 (1H, d, J = 4,3 Hz), 2,01-2,25 (2H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,68 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 65: Ácido 2-[3-cloro-4-(3-hidroxitolan-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[3-cloro-4-(3-hidroxitolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (40 mg) obtenido en el Ejemplo 64 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (33 mg, 82%).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,01-2,26 (2H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,71 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 66: 2-(3-formilfenil)propionato de metilo

Usando 3'-metilacetofenona (3,0 g) como material de partida, se obtuvo el compuesto del título (720 mg) de la misma manera que el del Ejemplo 48.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,55 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,83 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, ddd, J = 7,6, 1,6, 1,4 Hz), 7,79 (1H, ddd, J = 7,6, 1,6, 1,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 1,6, 1,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 67: 2-[3-(3-oxotolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

Usando el 2-(3-formilfenil)propionato de metilo (720 mg) obtenido en el Ejemplo 66 y 3-oxotolano (580 mg), se obtuvo el compuesto del título (120 mg, 12%) de la misma manera que el del Ejemplo 1.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,77 (1H, c, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, s).

Ejemplo 68: 2-[3-(3-hidroxitolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo

El 2-[3-(3-oxotolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (120 mg) obtenido en el Ejemplo 67 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (50 mg, 41%).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,70 (1H, d, J = 4,3 Hz), 1,99-2,24 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,74 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,91 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,14 (1H, ddd, J = 7,0, 1,9, 1,6 Hz), 7,28-7,43 (3H, m).

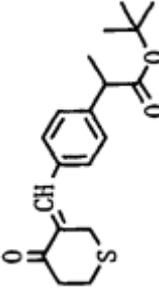
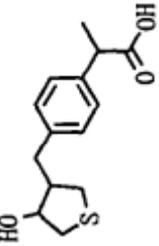
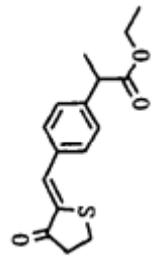
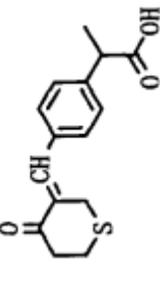
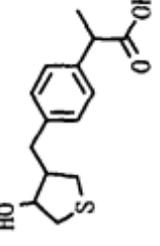
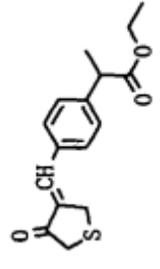
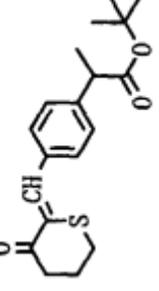
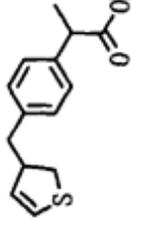
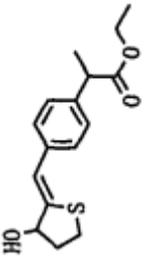
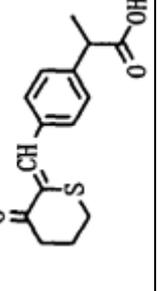
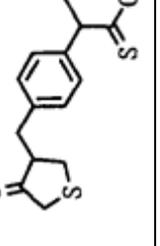
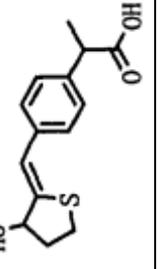
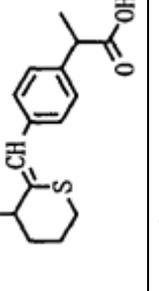
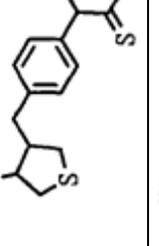
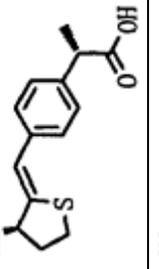
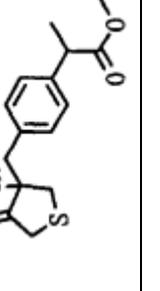
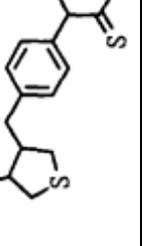
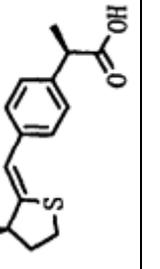
Ejemplo 69: Ácido 2-[3-(3-hidroxitolan-2-ilidenmetil)fenil]propiónico

El 2-[3-(3-hidroxitolan-2-ilidenmetil)fenil]propionato de metilo (50 mg) obtenido en el Ejemplo 68 se trató de la misma manera que el del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (32 mg, 67%).

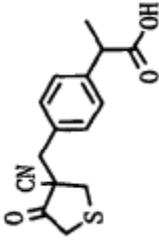
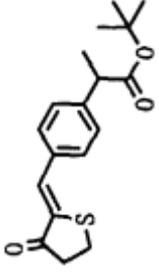
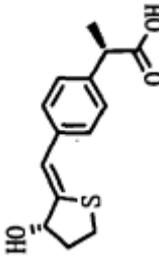
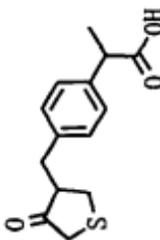
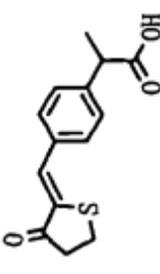
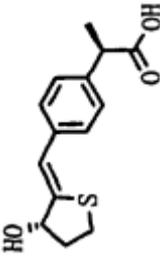
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1,53 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98-2,23 (2H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,34-3,47 (1H, m), 3,76 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,84-4,90 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,17 (1H, ddd, J = 7,0, 1,9, 1,6 Hz), 7,28-7,44 (3H, m).

35 Las fórmulas estructurales de los compuestos obtenidos en los ejemplos que se han mencionado anteriormente se muestran en las tablas que se mencionan a continuación.

[Tabla 1]

Ejemplo 1	Fórmula Química 	Ejemplo 9-A	Fórmula Química 	Ejemplo 15	Fórmula Química 
Ejemplo 2	Fórmula Química 	Ejemplo 9-B	Fórmula Química 	Ejemplo 16	Fórmula Química 
Ejemplo 3	Fórmula Química 	Ejemplo 10	Fórmula Química 	Ejemplo 17	Fórmula Química 
Ejemplo 4	Fórmula Química 	Ejemplo 11	Fórmula Química 	Ejemplo 18	Fórmula Química 
Ejemplo 5	Fórmula Química 	Ejemplo 12-A	Fórmula Química 	Ejemplo 19-A	Fórmula Química 
Ejemplo 6	Fórmula Química 	Ejemplo 12-B	Fórmula Química 	Ejemplo 19-B	Fórmula Química 

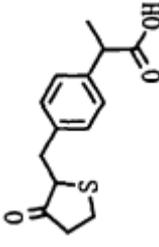
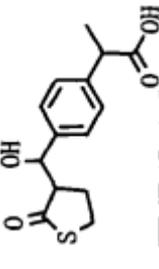
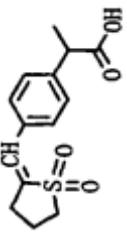
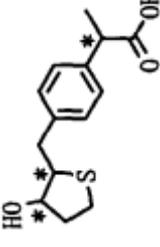
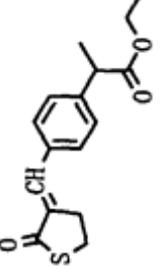
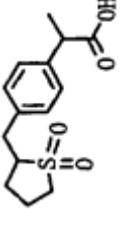
[Tabla 1]
(continuación)

Ejemplo 7		Ejemplo 13		Ejemplo 19-C	
Ejemplo 8		Ejemplo 14		Ejemplo 19-D	

[Tabla 2]

Ejemplo 20	Fórmula Química 	Ejemplo 27-B	Fórmula Química 	Ejemplo 35	Fórmula Química
Ejemplo 21	Fórmula Química 	Ejemplo 28	Fórmula Química 	Ejemplo 36	Fórmula Química
Ejemplo 22	Fórmula Química 	Ejemplo 29	Fórmula Química 	Ejemplo 37	Fórmula Química
Ejemplo 23	Fórmula Química 	Ejemplo 30	Fórmula Química 	Ejemplo 38	Fórmula Química
Ejemplo 24	Fórmula Química 	Ejemplo 31	Fórmula Química 	Ejemplo 39	Fórmula Química
Ejemplo 25	Fórmula Química 	Ejemplo 32	Fórmula Química 	Ejemplo 40	Fórmula Química

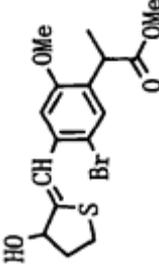
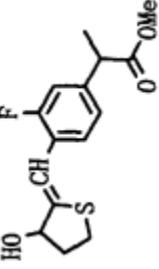
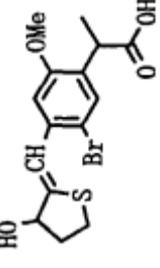
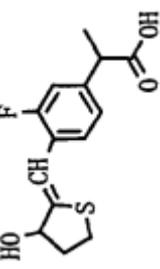
[Tabla 2]
(continuación)

Ejemplo 26		Ejemplo 33		Ejemplo 41	
27-A		Ejemplo 34		Ejemplo 42	

[Tabla 3]

Ejemplo 43		Ejemplo 52		Ejemplo 63	
Ejemplo 44		Ejemplo 53		Ejemplo 64	
Ejemplo 45		Ejemplo 55		Ejemplo 65	
Ejemplo 46		Ejemplo 56		Ejemplo 67	
Ejemplo 47		Ejemplo 57		Ejemplo 68	
Ejemplo 49		Ejemplo 59		Ejemplo 69	

[Tabla 3]
(continuación)

Ejemplo	Fórmula Química	Ejemplo	Fórmula Química	Ejemplo	Fórmula Química
50		60			
51		61			

Ejemplo de Preparación (comprimido)

Compuesto del Ejemplo 19-C	5,0 mg
Lactosa	50,8 mg (o la cantidad adecuada)
Almidón de maíz	24,0 mg
Celulosa cristalina	36,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Total	120,0 mg

5 Los componentes que se han mencionado anteriormente se pesan en las relaciones de la formulación, y el polvo para compresión se prepara mediante el procedimiento de granulación en húmedo. La compresión se realizó usando el polvo anterior para obtener comprimidos de modo que cada comprimido contiene 5 mg del compuesto del Ejemplo 19-C.

Ejemplo de Ensayo 1: Procedimiento de evaluación in vitro (acción supresora frente a la producción de PGE₂ en células humanas cultivadas)

10 Se inocularon células A549 en una placa de 24 pocillos (10⁵ células/ml/pocillo), y se cultivaron durante 1 día en el medio F-12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS). El medio se retiró, y las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS), y después se cultivaron durante 3 días en el medio F-12 de Ham que contenía 1 ng/ml de una IL-1β recombinante humana y FBS para inducir la ciclooxigenasa 2. Después de retirar el medio, y de lavar las células con PBS, se añadieron a las células 0,99 ml de los medios F-12 de Ham que contenían una sustancia de ensayo (disuelta en dimetilsulfóxido a una concentración final de un 1% y añadida) y L-glutatió

15 L-glutatió 0,5 M reducido, y las células se incubaron a 37 °C durante 30 minutos en una incubadora de CO₂ al 5%. Se añadieron al cultivo 10 µl de una solución con 0,5 mg/ml de ácido araquidónico en etanol (concentración final: 5 µg/ml), y la reacción se realizó incubando el cultivo a 37 °C y 50 rpm durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, el medio se recogió inmediatamente, y se midió la concentración de PGE₂ en el medio usando el Kit de Prostaglandina E₂ EIA Express (Cayman Chemical). Se añadió dimetilsulfóxido que no contenía la sustancia de ensayo a un blanco y a un control, y se añadió al blanco etanol que no contenía ácido araquidónico para realizar la reacción. El experimento se realizó por duplicado. La tasa de supresión de la sustancia de ensayo en base al control se calculó usando la siguiente ecuación.

20

$$\text{Tasa de supresión (100\%)} = 100 \times [1 - (\text{concentración de PGE}_2 \text{ en medio que contiene sustancia de ensayo} - \text{concentración de PGE}_2 \text{ en medio de blanco}) / (\text{concentración de PGE}_2 \text{ en medio de control} - \text{concentración de PGE}_2 \text{ en medio de blanco})]$$

25

[Tabla 4]

Tasa de supresión de producción de PGE ₂ a 10 µM	
Ejemplo	Tasa de supresión (%)
4	77,8
5	68,4
8	66,4

(continuación)

Tasa de supresión de producción de PGE ₂ a 10 µM	
9-A	34,7
10	69,4
11	49,2
13	48,0
14	98,5
15	36,9
18	99,5
19-C	101,4
19-D	44,5
20	94,5
22	99,7
23	101,6
25	73,3
26	79,6
27-A	40,0
27-B	76,3
29	96,8
31	85,9
35	44,0
37	89,7
53	72,8
57	91,6
61	92,8
65	100,9
69	22,8

(continuación)

LXP-2a	92,0
LXP-2a: Metabolito activo de Loxoprofeno-Na	

Ejemplo de Ensayo 2: Procedimiento de evaluación in vivo

1. Efecto anti-polaquiuria en el modelo de polaquiuria en rata inducido por ciclofosfamida (CPA)

- 5 Se administraron por vía intraperitoneal, a ratas SD macho de 7 semanas de edad, 150 mg/kg de CPA, y las ratas se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, y después se usaron para el ensayo. Treinta minutos después de la administración oral de la sustancia de ensayo, se administró por vía oral solución salina fisiológica (30 ml/kg), las ratas se pusieron en una jaula de metabolismo para ratas, y después se hizo el recuento de la frecuencia de la micción durante 3 horas. Para el recuento de la frecuencia de la micción, se colocó un plato de pesada colgada en un brazo de FD en una salida de la orina en la parte inferior de la jaula de metabolismo, y se obtuvo la frecuencia de micción en base al cambio del volumen de micción obtenida mediante un aparato polígrafo. El disolvente se administró por vía oral a un control (tratado con CPA) y a un control intacto (sin tratamiento), y se hizo el recuento de la frecuencia de micción de la misma forma. La tasa de mejora de la polaquiuria inducida por el tratamiento de CPA con respecto al del control se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación, y el valor de DE₅₀ se calculó adicionalmente mediante el procedimiento probit en base a la tasa de mejora a cada dosis.

Tasa de mejora (%) = (Frecuencia de micción del control - Frecuencia de micción observada con la sustancia de ensayo)/(Frecuencia de micción del control - Frecuencia de micción del control intacto) x 100

[Tabla 5]

	Ejemplo 19-C	Loxoprofeno-Na
Valor de DE ₅₀ (mg/kg)	0,10	1,80

2. Acción de inducción de lesión en la mucosa gástrica por administración oral única en ratas

- 20 Se mantuvieron en ayunas durante 24 horas ratas SD macho de 7 semanas de edad, y después se usaron para el ensayo. Cinco horas después de la administración oral de una sustancia de ensayo, se extrajo el estómago, y se hizo una incisión a lo largo de la curvatura mayor del estómago, y se fijó una muestra de estómago en una solución de formalina al 1% tamponada a pH neutro. La muestra de estómago se observó con un microscopio estereoscópico, y el resultado se consideró positivo cuando la muestra presentó cuatro o más úlceras hemorrágicas o úlceras con un eje mayor de 0,5 mm o superior. La tasa positiva a cada dosis se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación y, el valor de DU₅₀ se calculó mediante el procedimiento probit.

Tasa positiva (%) = Número de individuos que presentan resultado positivo para la lesión en la mucosa gástrica/Número de animales usados x 100

[Tabla 6]

	Ejemplo 19-C	Loxoprofeno-Na
Valor de DU ₃₀ (mg/kg)	13,8	25,5

30 3. Factor de seguridad

El factor de seguridad se obtuvo de acuerdo con la siguiente ecuación usando el valor de DE₅₀ y el valor de DU₃₀ obtenido en los ensayos para el efecto de anti-polaquiuria en el modelo de polaquiuria en ratas inducido por CPA y la

acción de la inducción de la lesión en la mucosa gástrica mediante la administración oral única en ratas, respectivamente.

Factor de seguridad = Valor de DU_{30} (mg/kg) para la acción de la inducción de lesión en la mucosa gástrica mediante administración oral única en ratas/Valor de DE_{50} (mg/kg) para el efecto de anti-polaquiuria en el modelo de polaquiuria en ratas inducido por CPA

[Tabla 7]

	Ejemplo 19-C	Loxoprofeno-Na
Factor de seguridad	138	14

5

Aplicabilidad Industrial

Los compuestos de la presente invención tienen una potente acción supresora de la producción de PGE_2 como se muestra en el Ejemplo de Ensayo 1, Tabla 4, y por lo tanto son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para diversas enfermedades tales como inflamación, dolor, pirexia, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, cánceres, enfermedades diabéticas, enfermedades obstétricas y ginecológicas, enfermedades neurodegenerativas, hemopatías, enfermedades renales, y enfermedades urológicas causadas por la PGE_2 . Adicionalmente, tienen un efecto notable en la polaquiuria en el ensayo in vivo como se muestra en el Ejemplo de Ensayo 2, Tabla 5, y en consecuencia, son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para OAB así como para la urgencia urinaria, polaquiuria, nocturia, e incontinencia urinaria con una enfermedad que resulta de la inflamación tal como cistitis. Además, los compuestos de la presente invención causan trastornos gastrointestinales relativamente ligeros, tales como trastorno de la mucosa gástrica observado para muchos AINE, en consideración comparativa de la eficacia como se muestra en las Tablas 6 y 7, y por lo tanto son útiles como medicamentos que tienen un amplio intervalo seguro de dosis.

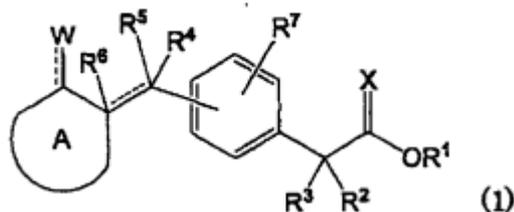
10

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula general (1), una sal del mismo, o un hidrato o solvato del mismo:

[Fórmula 1]



- 5 en la que == representa un enlace sencillo, o un doble enlace; R¹ representa átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆; R² es átomo de hidrógeno, R³ es átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, tanto R⁴ como R⁵ son átomos de hidrógeno, o == en > C(R⁶)==C (R⁵)(R⁴) es un doble enlace, o R⁴ es átomo de hidrógeno, y R⁵ es grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno, R⁶ es átomo de hidrógeno, o grupo ciano, R⁷ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, grupo nitro, y un grupo alcoxilo C₁₋₆, A es un anillo heterocíclico no aromático de 5 miembros o de 6 miembros que contiene un átomo de azufre, el átomo de azufre puede formar opcionalmente óxido, y W== es grupo oxo, dos átomos de hidrógeno, dos átomos de flúor, o una combinación de átomo de hidrógeno y grupo hidroxilo; y X representa átomo de oxígeno, o átomo de azufre.
- 10
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (2S,3'S)-2-{4-[3-Hidroxitiolan-(Z)-2-ilidenmetil] fenil}propiónico.
- 15
3. Un medicamento que comprende una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en el compuesto, una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un hidrato o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 como un principio activo.
4. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, que está en forma de una composición farmacéutica que comprende uno o más tipos de aditivos farmacéuticos junto con el principio activo.
- 20
5. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 o 4; uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de inflamación, dolor, pirexia, enfermedad inmunológica, enfermedad infecciosa, cáncer, enfermedad diabética, enfermedad obstétrica y ginecológica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad cardiovascular, hemopatía, o enfermedad urológica.
- 25
6. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad urológica es urgencia urinaria, polaquiuria, nocturia, o incontinencia urinaria con vejiga hiperactiva o con una enfermedad distinta de la vejiga hiperactiva.
7. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad distinta de la vejiga hiperactiva es cistitis, prostatitis, hipertrofia prostática, diverticulitis suburetral, o infección del tracto urinario.