

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 466**

51 Int. Cl.:

C07D 277/24 (2006.01)
C07C 53/132 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)
C07C 277/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2005 E 05723623 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1737809**

54 Título: **Compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

27.02.2004 US 548741 P
12.08.2004 US 601579 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

AMGEN, INC (100.0%)
Patent Operations M/S 28-2-C, One Amgen Center Drive
THOUSAND OAKS, CA 91320 -1799, US

72 Inventor/es:

AKERMAN, MICHELLE;
HOuze, JONATHAN;
LIN, DANIEL, C., H.;
LIU, JIWEN;
LUO, JIAN;
MEDINA, JULIO, C.;
QIU, WEI;
REAGAN, JEFFREY, D.;
SHARMA, RAJIV;
SHUTTLEWORTH, STEPHEN, J.;
SUN, YING;
ZHANG, JIAN;
ZHU, LIUSHENG;
MA, ZHIHUA;
LIU, JINQAIN;
SCHMITT, MICHAEL J. y
WANG, YINGCAI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 433 466 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos

La presente invención se refiere a compuestos que pueden modular el receptor acoplado a proteínas G, GPR40, a composiciones que comprenden los compuestos, y a compuestos para su uso en el tratamiento de estados tales como diabetes tipo II, hipertensión, cetoacidosis, obesidad, intolerancia a la glucosa e hipercolesterolemia y trastornos relacionados asociados con niveles de lipoproteínas, triglicéridos o glucosa en plasma anómalamente altos o bajos.

La producción de insulina es fundamental para la regulación del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Los desequilibrios de insulina conducen a estados tales como diabetes mellitus tipo II, una enfermedad metabólica grave que aqueja a aproximadamente el 5% de la población en las sociedades occidentales y a más de 150 millones de personas en todo el mundo. La insulina se secreta a partir de las células β pancreáticas en respuesta a una glucosa en plasma elevada que se ve aumentada por la presencia de ácidos grasos. El reciente reconocimiento de la función del receptor acoplado a proteínas G GPR40 en la modulación de la secreción de insulina ha proporcionado un entendimiento de la regulación del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos en vertebrados, y ha proporcionado además dianas para el desarrollo de agentes terapéuticos para trastornos tales como obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.

El GPR40 es un miembro de la superfamilia de genes de receptores acoplados a proteínas G ("GPCR"). Los GPCR son proteínas de membrana caracterizadas porque tienen siete supuestos dominios transmembrana que responden a una variedad de moléculas activando rutas de señalización intracelulares críticas para una diversidad de funciones fisiológicas. El GPR40 se identificó por primera vez como un receptor huérfano (es decir, un receptor sin un ligando conocido) de un fragmento de ADN genómico humano. Sawzdargo *et al.* (1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239: 543-547. El GPR40 se expresa altamente en células β pancreáticas y líneas celulares que secretan insulina.

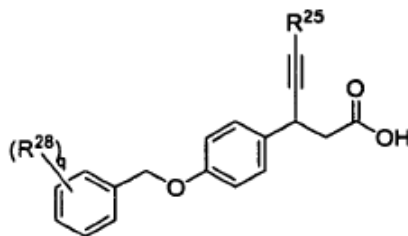
La activación de GPR40 está vinculada a la modulación de la familia G_q de proteínas de señalización intracelular y la inducción concomitante de niveles de calcio elevados. Se ha reconocido que los ácidos grasos sirven como ligandos para GPR40, y que los ácidos grasos regulan la secreción de insulina a través de GPR40. Itoh *et al.* (2003) *Nature* 422: 173-176; Briscoe *et al.* (2003) *J. Biol. Chem.* 278: 11303-11311; Kotarsky *et al.* (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301: 406-410.

El documento EP-A-1559422 da a conocer un regulador de la función de los receptores GPR40 que comprende un compuesto que tiene un anillo aromático y un grupo que puede liberar un catión que es útil como secretagogo de insulina o para la profilaxis o el tratamiento de diabetes.

La prevalencia de la diabetes tipo II, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y dislipidemia recalca la necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir eficazmente estos estados.

En el presente documento, se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno tal como diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (VII):



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^{25} es H, -alquilo (C_1 - C_5), -oxialquilo (C_1 - C_5), arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{28} se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupo fenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trihalometilfenilo, bencilo, fenoxilo, etoxifenilo, cianofenilo, halofenilo, halobencilo, piridilo, metoxibencilo o pirilo; y

el subíndice q es 1 ó 2.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

Abreviaturas y definiciones

5 Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir aliviar o suprimir un estado o una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y alivio. Los términos “prevenir” “que previene” y “prevención”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de un estado o una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, excluyendo que un sujeto adquiera un estado o una enfermedad o reduciendo el riesgo de que un sujeto adquiera un estado o una enfermedad.

10 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a aquella cantidad del compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto que está buscándose. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierto grado, uno o más de los síntomas del estado o trastorno que está tratándose en un sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz en un sujeto variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y de la edad, el peso, etc., del sujeto que va a tratarse.

15 El “sujeto” se define en el presente documento para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

20 Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de GPR40 o bien directa o bien indirectamente. Inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan, o regulan por disminución la transducción de señales, tales como, por ejemplo, antagonistas. Activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan por aumento la transducción de señales, tales como agonistas por ejemplo. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “estado o trastorno mediado por GPR40” y similares se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de GPR40 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Un estado o trastorno mediado por GPR40 puede estar mediado completa o parcialmente por una actividad de GPR40 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por GPR40 es uno en el que la modulación de GPR40 da como resultado cierto efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un modulador de GPR40 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).
30 Estados o trastornos mediados por GPR40 a modo de ejemplo incluyen cáncer y trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, trastornos trombóticos, síndrome metabólico, síndrome X y trastornos relacionados, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia y edema.

40 El término “alquilo”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación del mismo, que es completamente saturado, teniendo el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

45 El término “alqueno”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación del mismo, que puede ser mono o poliinsaturado, teniendo el número de átomos de carbono designado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo) e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

50 El término “alquino”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o una combinación del mismo, que puede ser mono o poliinsaturado, teniendo el número de átomos de carbono designado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

55 El término “alquileo” por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de alquilo, tal como se ejemplifica mediante -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tienen 12 átomos de carbono o menos en la presente invención. Un “alquilo inferior” o “alquileo inferior” es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho átomos de carbono o menos.

Los términos "alcoxilo", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxilo) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. De manera similar, el término dialquilamino se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.

- 5 El término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones del mismo, que consisten en átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S pueden situarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$. Cuando se usa un prefijo tal como (C_2-C_8) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (de 2 a 8, en este ejemplo) también pretende incluir los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C_2 pretende incluir, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OH}$ (un átomo de carbono y un heteroátomo que sustituye a un átomo de carbono) y $-\text{CH}_2\text{SH}$.

Para ilustrar adicionalmente la definición de un grupo heteroalquilo, en el que el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo es un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C_2-C_5) pretende incluir, por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ (un grupo oxialquilo C_3 con dos átomos de carbono y un oxígeno que sustituye un átomo de carbono), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y similares.

- 20 El término "heteroalquilenos" por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se ejemplifica mediante $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera de o bien ambos extremos terminales de cadena (por ejemplo, alquilenoxilo, alquilendioxilo, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Todavía adicionalmente, para grupos de unión alquilenos y heteroalquilenos, no está implicada ninguna orientación del grupo de unión.

- Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí solos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Por tanto, los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" pretenden estar incluidos en los términos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

- 35 El término "cicloalquilenos" y "heterocicloalquilenos", por sí solos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilenos" y "heteroalquilenos", respectivamente. Por tanto, los términos "cicloalquilenos" y "heterocicloalquilenos" pretenden estar incluidos en los términos "alquilenos" y "heteroalquilenos", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilenos, uno o más heteroátomos pueden ocupar posiciones en las que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Normalmente, un cicloalquilenos o heterocicloalquilenos tendrá desde 3 hasta 9 átomos que forman el anillo, más normalmente, de 4 a 7 átomos que forman el anillo, e incluso más normalmente, 5 ó 6 átomos formarán el anillo de cicloalquilenos o heterocicloalquilenos.

- Los términos "halo" o "halógeno", por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila entre uno y $(2m' + 1)$, en la que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. Por tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y $(2m' + 1)$ átomos de halógeno). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo sustituido con $(2m' + 1)$ átomos de halógeno, en la que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo (C_1-C_4)", pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo y similares.

- El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado poliinsaturado, normalmente aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno(s) están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo,

dibenzofurilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazolilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo.

Preferiblemente, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que no está sustituido o está sustituido. Preferiblemente, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo o quinolilo que no está sustituido o está sustituido.

Para mayor brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, ariltioxilo, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha sustituido por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxil)propilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique lo contrario. A continuación, se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (así como los grupos denominados alqueno, alqueno, heteroalqueno, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R'', -NR'SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -SiR'R'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, prefiriéndose particularmente aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituidos, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tioalcoxilo no sustituidos, grupos haloalquilo (C₁-C₄) o arilalquilo (C₁-C₄). Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose los grupos que tienen dos o menos sustituyentes en la presente invención. Más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido o estará monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃).

Sustituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan de: -OR', =O, =NR'R'', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'SO₂NR'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. Sustituyentes preferidos adicionales se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', halógeno, -OC(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'SO₂NR'R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂.

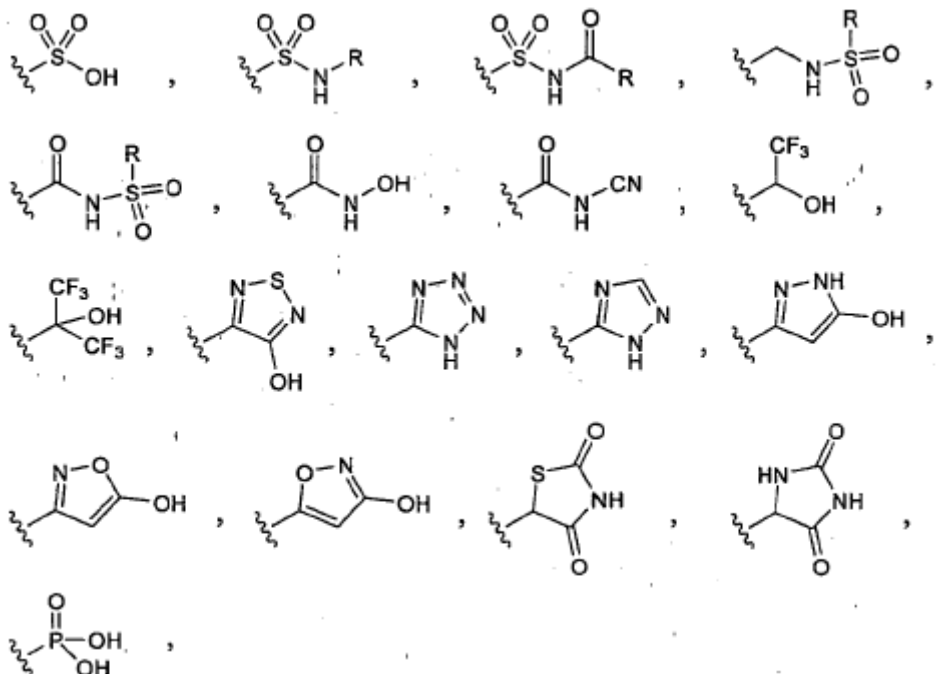
De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'C(O)NR'R'', -NH-(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo (C₁-C₄) y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈), arilo y heteroarilo no sustituidos, (aril no sustituido)-alquilo (C₁-C₄) y (aril no sustituido)oxialquilo (C₁-C₄).

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'' -S-, S(O)₂ o S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido. Por lo demás, R' es tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y

azufre (S).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "bioisómero de -CO₂H" significa que el sustituyente -CO₂H puede estar opcionalmente sustituido por sustituciones bioisostéricas tales como:



5 y similares. Véase, por ejemplo, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth, C. G., Ed., Academic Press: Nueva York, 1996, pág. 203.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir una sal del compuesto activo que se prepara con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en el compuesto descrito en el presente documento. Cuando un compuesto de la invención contiene funcionalidades relativamente ácidas, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando un compuesto de la invención contiene funcionalidades relativamente básicas, puede obtenerse una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginina y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1- 19). Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sus sales de adición o bien de base o bien de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la invención.

30 Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

35 Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y pretenden estar dentro del alcance de la invención.

Determinados compuestos de la invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales pretenden abarcarse todos dentro del alcance de la invención.

5 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y de menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y de menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y de menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Debe indicarse que si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indican con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

20 Diversos compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantiómerica u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de estas formas. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención en composiciones de la invención. Estos isómeros pueden sintetizarse de manera asimétrica o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.* (1997) *Tetrahedron* 33: 2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962 y Wilen S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

30 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos para investigación, por ejemplo, reactivos para ensayos de GPR40 y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivos o no, pretenden estar abarcados dentro del alcance de la invención.

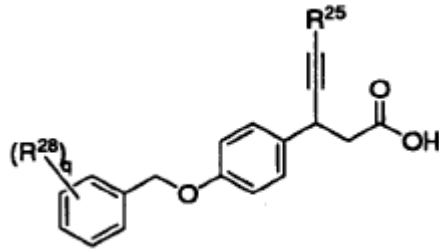
Realizaciones de la invención

40 En un aspecto, se describe una clase de compuestos que modulan GPR40 en el presente documento. Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de célula, estado patológico del sujeto, etc.), estos compuestos pueden modular, por ejemplo, activar o inhibir, las acciones de GPR40. Al modular GPR40, los compuestos encuentran uso como agentes terapéuticos que pueden regular los niveles de insulina en un sujeto. Los compuestos encuentran uso como agentes terapéuticos para modular enfermedades y estados sensibles a la modulación de GPR40 y/o mediados por GPR40 y/o mediados por células β pancreáticas. Tal como se indicó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y estados incluyen diabetes, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, cáncer, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, trastornos trombóticos, neuropatía diabética, retinopatía diabética, dermatopatía, dispepsia y edema. Adicionalmente, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, diabetes tipo II, disfunción sexual, dispepsia, etcétera).

50 Aunque se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos interaccionando con GPR40, el mecanismo de acción mediante el que actúan los compuestos no es una realización limitativa de la invención.

Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (VII):

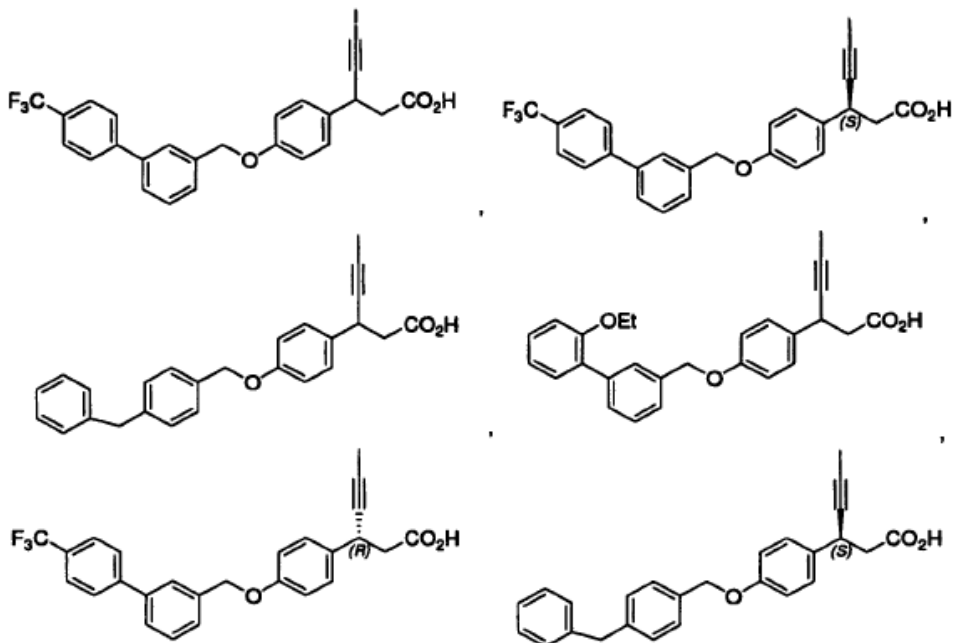


VII según la reivindicación 1.

5 En otras realizaciones, R²⁵ es metilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula VII comprende un enantiómero S estereoméricamente puro. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula VII comprende un enantiómero R estereoméricamente puro. Aún en otras realizaciones, el compuesto de fórmula VII comprende una mezcla de enantiómeros S y R.

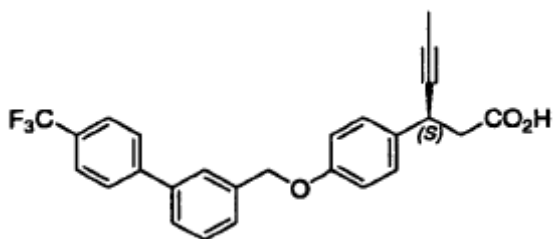
En otras realizaciones, la fórmula se selecciona del grupo que consiste en



10

y sales de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



o una sal del mismo.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de técnicas de síntesis o de semisíntesis. Los ejemplos en la sección 6 a continuación proporcionan una variedad de rutas de síntesis para los compuestos proporcionados en el presente documento. Pueden prepararse materiales de partida apropiados mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica o los materiales de partida pueden estar disponibles comercialmente. Un experto en la técnica entenderá que las rutas de síntesis pueden modificarse para usar diferentes materiales de partida o reactivos alternativos y que pueden realizarse ajustes adecuados en las condiciones (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.) para lograr las transformaciones deseadas. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de determinados compuestos y serán conscientes de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado. Por consiguiente, los métodos a modos de ejemplo y los ejemplos descritos en el presente documento son ilustrativos de la presente invención.

Composiciones

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para uso farmacéutico que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el portador o excipiente es compatible con los otros componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor de los mismos.

La formulación de composición puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de membrana) de un compuesto de la invención (denominado en el presente documento principio activo).

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden estar presentes convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, se preparan las composiciones farmacéuticas poniendo el principio activo en asociación uniforme e íntimamente con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o estado de enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionan de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para su uso oral pueden estar presentes como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxitileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales

derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ejemplifican agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles, fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gárgaras.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se indica en el presente documento, útiles en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

Métodos de uso

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención.

En una realización, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II.

La presente memoria descriptiva da a conocer un método para tratar una enfermedad o un estado sensible a la modulación de GPR40 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención.

5 En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

10 En determinadas realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado es obesidad.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado es hipertensión.

15 En algunas realizaciones de la administración de los compuestos o las composiciones de la invención, el compuesto o la composición se administra por vía oral.

En otras realizaciones, el compuesto o la composición se administra por vía parenteral.

En otras realizaciones, el compuesto o la composición se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

20 En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente de sensibilización a la insulina, tal como metformina o una tiazolidindiona, por ejemplo.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de GPR40 que comprende administrar a un sujeto que tiene una enfermedad o un trastorno de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

25 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento o prevención de un estado, una enfermedad o un trastorno mediados por GPR40 que comprende administrar a un sujeto que tiene un estado, una enfermedad o un trastorno de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

30 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de modulación de GPR40 que comprenden poner en contacto una célula con uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, una célula que expresa constitutivamente GPR40 se llevó a contacto con uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

35 En determinadas realizaciones, puede hacerse que una célula que va a ponerse en contacto exprese o sobreexpresen GPR40, por ejemplo, mediante la expresión de GPR40 a partir de ácido nucleico heterólogo introducido en la célula o, como otro ejemplo, mediante la regulación por incremento de la expresión de GPR40 a partir de ácido nucleico endógeno a la célula.

40 Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

45 En el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema u otros estados o trastornos asociados
50 con GPR40, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 25 mg/kg al día; más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de 0,01 a 25 mg/kg al día, de 0,05 a 10 mg/kg al día, o de 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la

dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel y la frecuencia de dosis específicas de la dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad del estado particular y la terapia a la que esté sometido el huésped.

Los compuestos de la invención también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o los estados para los que los compuestos de la invención son útiles, incluyendo diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Otros agentes o fármacos de este tipo, pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usadas comúnmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando se usa un compuesto de la invención de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene otros fármacos de este tipo además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquéllas que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de la invención.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, administrados o bien por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen: (a) agentes hipocolesterolémiantes tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico, o niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados del ácido fibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de la acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno sintetasa; (b) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de la ACE y vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilat); y (c) agentes antidiabéticos tales como insulina e insulino miméticos, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage[®]), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose), sensibilizadores de insulina, por ejemplo, compuestos de tiazolidinona, rosiglitazona (Avandia[®]), troglitazona (Rezulin[®]), ciglitazona, pioglitazona (Actos[®]) y englitazona.

La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

La presente memoria descriptiva da a conocer un método para modular la concentración de insulina circulante en un sujeto, que comprende administrar un compuesto o una composición de la invención.

En algunas realizaciones, se aumenta la concentración de insulina.

En otras realizaciones, se disminuye la concentración de insulina.

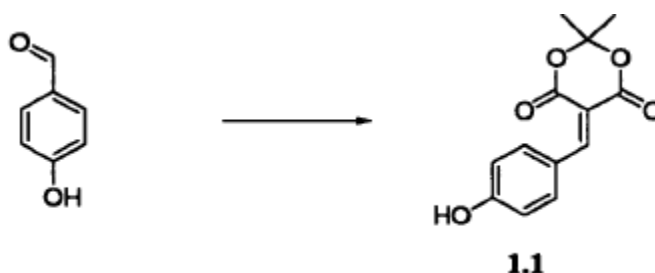
Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que podrían modificarse para producir resultados esencialmente similares.

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico.

Esquema 1.1



5-(4-Hidroxi-benciliden)-2,2-dimetil-dioxano-4,6-diona (1.1).

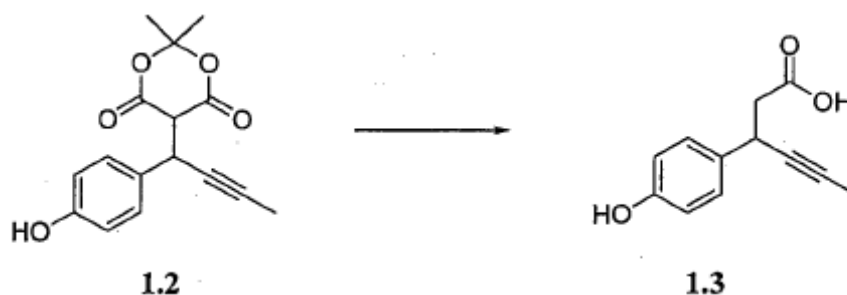
Se lleva a cabo una condensación con ácido de Meldrum según el método de Bigi *et al.* (2001) Tetr. Lett. 42: 5203-5205. Se cargó un matraz en forma de pera de 2 l con 4-hidroxibenzaldeído (50 g, 409 mmol) y agua (400 ml). Se colocó el matraz en un baño de agua a 75°C y se añadió ácido de Meldrum (62 g, 430 mmol) como una suspensión en 400 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y luego se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas. Se recogió el producto mediante filtración y se enjuagó con agua fría. Tras el secado meticuloso, se obtuvieron 95 g (94%) de aducto 1.1 como un polvo fino de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 9,75 (s a, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, J=10 Hz); 6,98 (d, 2H, J=10 Hz); 1,76 (s, 6H). EM-ESI (pos.) m/e: 519,0 (2 M + Na).

Esquema 1.2



(+/-)-5-[1-(4-Hidroxi-fenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (1.2). Un matraz de 3 bocas de 3 l secado en la estufa equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, salida de nitrógeno y colocado en un baño de agua a temperatura ambiente. Tras una purga con nitrógeno durante 20 minutos, se añadió una disolución de bromuro de 1-propinilmagnesio en THF (0,5 N, 600 ml) mediante cánula. En un matraz RB de 500 ml purgado con nitrógeno y secado en la estufa separado, se disolvió el compuesto 1.1 (35 g, 142 mmol) en THF anhidro (350 ml) con calentamiento suave. Entonces se añadió la disolución de 1.1 a lo largo de 15 minutos. A lo largo del transcurso de la adición, la mezcla de reacción cambió a una suspensión espesa, de color amarillo. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y luego se extinguió con NH₄Cl acuoso (0,6 N, 750 ml) y se diluyó con hexanos (800 ml). Se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. Se acidificó la fase acuosa hasta pH=2 con KHSO₄ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro (37 g, 91%). ¹H-RMN (500 MHz) (acetona-d₆) δ 8,26 (s, 1H); 7,39 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,76 (d, 2H, J=8,4 Hz); 4,73 (s a, 1H); 4,46 (d, 1H, J=2,4 Hz); 1,82 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 1,64 (s, 3H). EM-ESI (pos.) m/e: 599,0 (2 M + Na).

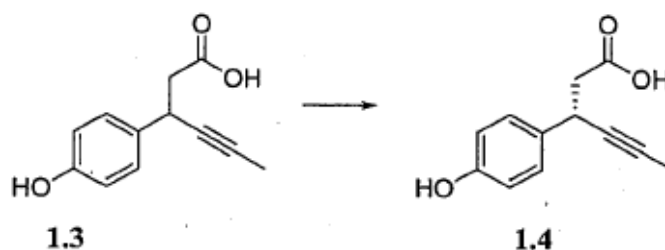
Esquema 1.3



Ácido (+/-)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1.3). Se cargó un matraz RB de 1 l con el compuesto 1.2 (37 g), dietil cetona (160 ml) y agua (80 ml). Se calentó la suspensión hasta reflujo durante 48 h. Tras el enfriamiento, se saturó la fase acuosa con NaCl(s) y se separó. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón claro que se cristalizó en acetato de etilo caliente:hexanos (1:2). Tras la recogida y el secado,

se obtuvo el producto como un polvo blanquecino (20,3 g, 77%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 12, 2 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 7,12 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 6,67 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 3,87 (m, 1H); 2,54 (m, 2H); 1,82 (d, 3H, $J=2,4$ Hz). EM-ESI (pos.) m/e: 205,1 (M + H); 227,1 (M + Na).

Esquema 1.4

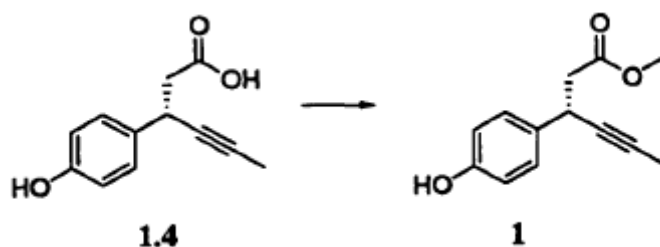


5

Ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1.4). Se cargó un matraz RB de 5 l con el compuesto 1.3 (66,4 g, 325 mmol) y 2-propanol (1 l) y luego se calentó hasta 70°C. Se disolvió (1S,2R)-1-amino-2-indanol (46,1 g, 309 mmol) en 2-propanol (1 l) con calentamiento suave. Se añadió la disolución de amina al ácido carboxílico disuelto y se dejó enfriar la disolución resultante hasta temperatura ambiente. Tras 16 h, se recogieron los cristales y se secaron. Se resuspendió la sal en 2 l de 2-propanol y se disolvió calentando hasta reflujo. Tras dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió la sal tras 16 h. Se descompuso una pequeña muestra de la sal con ácido acuoso y se analizó el ácido carboxílico libre mediante HPLC quiral (columna ChiralPAK AD-H de Daicel, eluyente: TFA al 0,1% en hexanos:2-propanol 90:10) y se encontró que tenía un e.e. del 75%. Se resuspendió la sal en 1,5 l de 2-propanol y se disolvió calentando hasta reflujo. Tras dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió la sal tras 16 h. Se encontró que este material tenía un e.e. del 96% mediante HPLC quiral. Se suspendió este material en acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se añadió KHSO_4 acuoso saturado (100 ml) con mezclado vigoroso. Tras obtenerse dos fases transparentes, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo claro que cristalizó con secado a vacío. Se obtuvo el compuesto 1.4 como un sólido blanquecino (23,5 g, 35%).

20

Esquema 1.5



25

Éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1). Se disolvió el fenol 1.4 (23,5 g, 115 mmol) en acetona (230 ml) y se trató con KHCO_3 (11,5 g, 115 mmol). Tras 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (5 ml, 80 mmol), y se agitó la reacción a 40°C durante 14 h. Se añadió una porción adicional de yoduro de metilo (3 ml, 48 mmol) y se continuó con el calentamiento durante 24 h. Se eliminaron mediante filtración las sales de potasio y se enjuagó meticulosamente con acetona. Se concentró el filtrado para dar un aceite que se purificó mediante filtración a través de una capa de 1 cm de gel de sílice. La elución con MeOH al 2,5% en diclorometano seguida por concentración proporcionó el fenol 1 (21,5 g, 85%) como un aceite de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (acetona- d_6) δ 8,2 (s a, 1H); 7,20 (d, 2H, $J=9,5$ Hz); 6,77 (d, 2H, $J=9,0$ Hz); 3,98 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 1,78 (d, 3H, $J=2,5$ Hz). EM-ESI (pos.) m/e: 219,1 (M + H); 241,1 (M + Na).

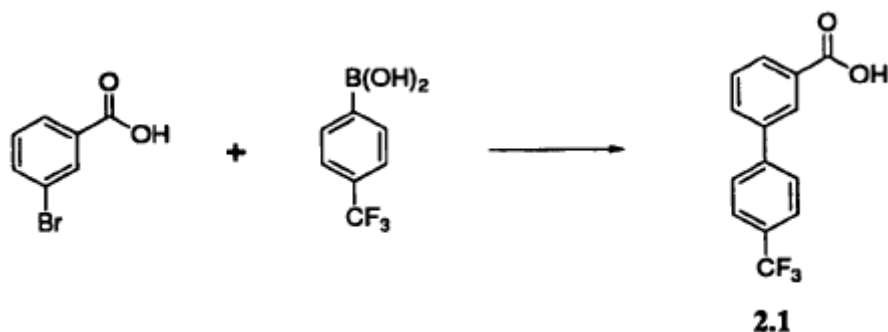
30

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico.

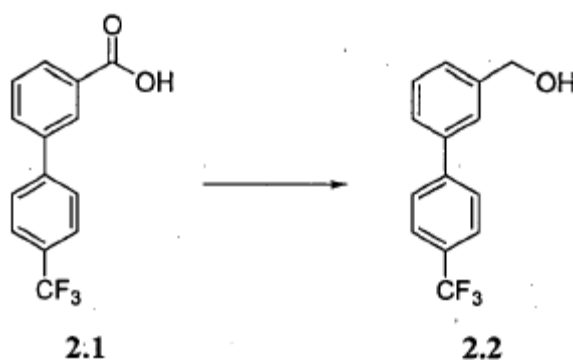
35

Esquema 2.1



5 Ácido 3-(4-trifluorometilfenil)-benzoico (2.1). Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki según el método de Dyer *et al.* (2001) *Tetrahedron Letters* 42: 1765-1767. Se suspendieron ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (15 g, 78,7 mmol) y ácido 3-bromobenzoico (15,1 g, 75 mmol) disponibles comercialmente en 2-propanol:agua (1:4, 72 ml). Se añadió Pd al 10%/C (1,5 g) seguido por Na₂CO₃ acuoso (39 ml, al 20% en peso). Se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 4 horas. Se filtró el precipitado y se enjuagó con una disolución de Na₂CO₃ acuoso al 20%. Se diluyó el filtrado con agua y se acidificó hasta pH=2. Se filtró el sólido de color blanco y se secó a vacío. Se usó el material en bruto (2.1) (19,69 g) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

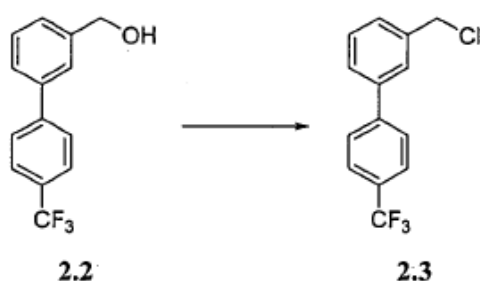
Esquema 2.2



10 Alcohol 3-(4-trifluorometilfenil)-bencílico (2.2). Se añadió gota a gota el ácido carboxílico 2.1 (13,3 g, 50 mmol) en THF anhidro (100 ml) a LiAlH₄ (2,9 g, 75 mmol) en THF anhidro (150 ml) a 0°C a lo largo de 30 minutos. Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se extinguió lentamente la reacción con agua (2,9 ml) a 0°C, disolución acuosa de NaOH al 15% (2,9 ml) y otra porción de agua (8,7 ml). Se secó la mezcla sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando un sólido de color blanco (11,9 g). Se usó el producto en bruto (2.2) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

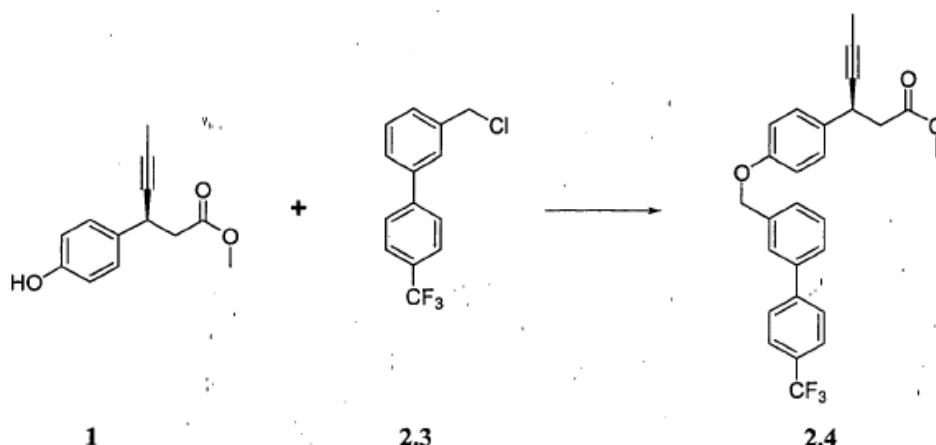
Esquema 2.3



20 Cloruro de 3-(4-trifluorometilfenil)-bencilo (2.3). Se disolvió el alcohol 2.2 (15 g, 59,5 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml). Se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (10 ml) a la disolución anterior. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel 60 de SiO₂, eluido con DCM al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado 2.3 y se concentraron para dar un sólido de color blanco (14,0 g). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,73 (4H, s); 7,65 (1H, s); 7,58 (1H, s); 7,52-7,28 (2H, m); 4,69 (2H, s).

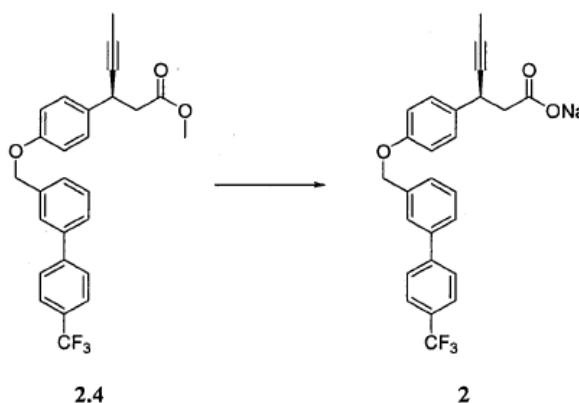
25

Esquema 2.4



- 5 Éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2.4). Se disolvieron cloruro de bencilo 2.3 (28,0 g, 103 mmol) y el fenol 1 (21,5 g, 98 mmol) en acetona (150 ml) y se trataron con Cs_2CO_3 (39,9 g, 122 mmol). Se agitó la reacción a 50 C durante 16 h y luego se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano a del 33% al 66% en hexanos). Se concentró eluyente que contenía el compuesto 2.4 para dar un aceite incoloro (40,0 g, 92%).

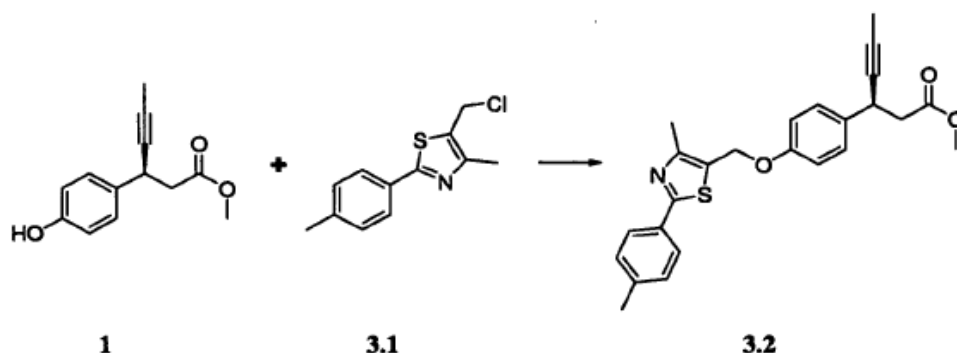
Esquema 2.4



- 10 Sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2). Se disolvió el éster metílico 2.4 en dietil éter (50 ml). Se añadió trimetilsilanolato de sodio (0,78 g, 7 mmol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se recristalizó en acetato de etilo:hexanos. Tras el secado a vacío, se obtuvo la sal de sodio deseada como un polvo de color blanco (1,3 g). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (CD_3OD) δ 7,82 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,75-7,73 (m, 3H); 7,62 (m, 1H); 7,32 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,94 (d, 2H, J=8,5 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 2,52 (dd, 1H, J=8,2, 14,5 Hz); 2,45 (dd, 1H, J=7,0, 14,0 Hz); 1,79 (d, 3H, J=2,5 Hz).

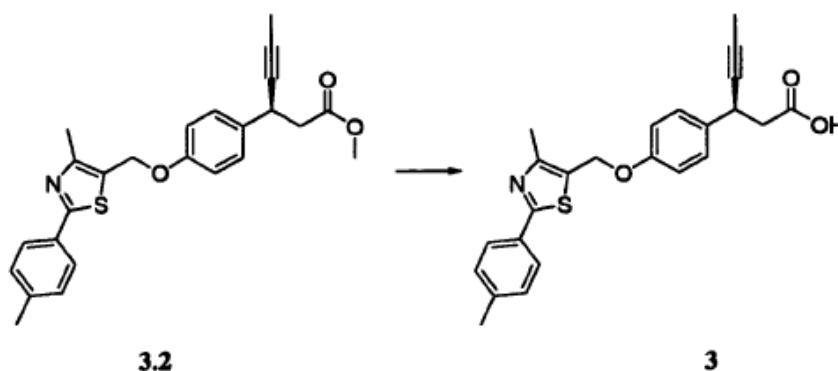
- 15 Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Esquema 3.1



Éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (3.2). Se preparó el compuesto 3.1 según el método descrito en el ejemplo 2 partiendo del ácido 4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico disponible comercialmente. Se disolvieron el cloruro 3.1 (250 mg, 1,1 mmol) y el fenol 1 (230 mg, 1,1 mmol) en DMF anhidro (5 ml). Entonces se añadió CS_2CO_3 en polvo fino (650 mg, 2,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a vacío para dar un residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Esquema 3.1



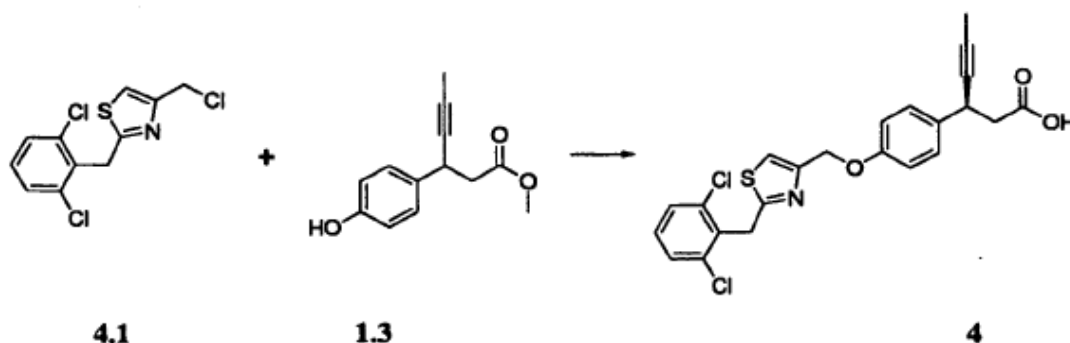
10 Ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (3). Se disolvió el éster 3.2 en disolución de THF/MeOH/ $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ al 10% (1:1:1) (15 ml). Tras agitar a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos, se acidificó la mezcla con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N hasta $\text{pH}=4$. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se trituró el residuo en bruto con acetato de etilo al 20% en hexanos (20 ml). Se filtró el precipitado y se adquirió el compuesto 3 como un polvo de color amarillo pálido (315 mg, 0,8 mmol). EM-ESI m/e: 406 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (CDCl_3) δ 7,86 (2H, d, $J=7,5$ Hz); 7,36 (2H, d, $J=9$ Hz); 7,26 (2H, d, $J=8$ Hz); 6,96 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 5,18 (2H, s); 4,1 (1H, m); 2,77 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,42 (3H, s); 1,86 (3H, s).

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-[2-(2,6-dicloro-bencil)-tiazol-4-ilmetoxi]-fenil]-hex-4-inoico.

20

Esquema 4.1



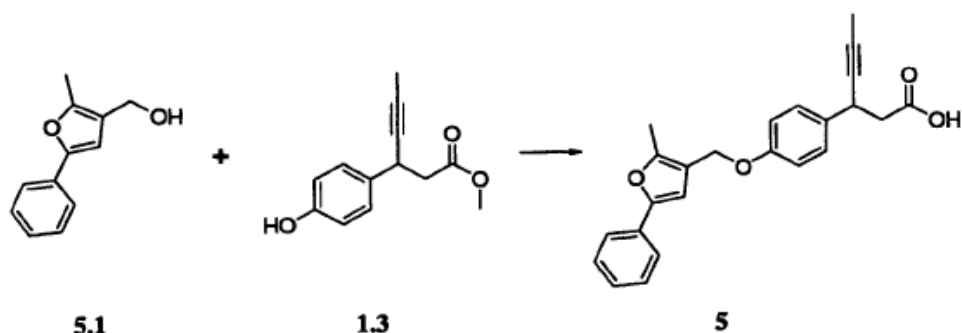
25 Ácido 3-[4-[2-(2,6-dicloro-bencil)-tiazol-4-ilmetoxi]-fenil]-hex-4-inoico (4). Se llevó a cabo la preparación de tiazol 4.1 según el método de Bordwell *et al.* (1990) J. Amer. Chem. Soc. 112:792-797. Se disolvieron el compuesto 4.1 (58 mg, 0,2 mmol) y el fenol 1 (43,6 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidro (2 ml) y se trataron con CS_2CO_3 en polvo fino (65 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío y se disolvió el residuo en disolución de THF/MeOH/ $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ al 10% (1:1:1) (6 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se acidificó la mezcla con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N hasta $\text{pH}=4$. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo en bruto con acetato de etilo al 20% en hexanos (10 ml). Se filtró el precipitado y se adquirió el ácido 4 como un polvo de color amarillo pálido (55 mg, 0,12 mmol). EM-ESI m/e: 460 (M-H) $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,40-7,19 (6H, m); 6,94-6,79 (2H, m); 5,18 (2H, s); 4,73 (2H, s); 4,1-4,06 (1H, m); 2,77 (2H, m); 1,85 (3H, s).

30

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-(2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico.

Esquema 5.1

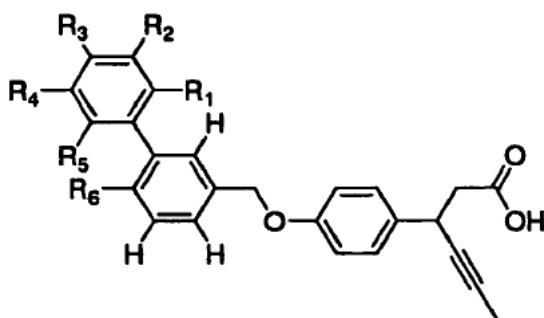


5 Ácido 3-[4-(2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (5). Se llevó a cabo la reacción de Mitsunobu según el método de Mikó *et al.* (2003) J. Med. Chem. 46: 1523-1530. Se añadieron 5.1 (37,6 mg, 0,2 mmol), PPh₃ (52 mg, 0,2 mmol) y el fenol 1.3 (43,6 mg, 0,2 mmol) disponibles comercialmente a THF anhidro (3 ml). Entonces se añadió gota a gota DEAD (45 μ l, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente a lo largo de 14 horas. Entonces se extrajo la reacción con acetato de etilo (10 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo resultante en disolución de THF/MeOH/NaOH_(ac.) al 10% (1:1:1) (6 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se acidificó la mezcla con HCl_(ac.) 1 N hasta pH=4. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío. Se trituró el producto en bruto en acetato de etilo al 20% en hexanos (10 ml). Se filtró el precipitado y se obtuvo el compuesto 5 como un polvo de color blanco (35 mg, 0,9 mmol). EM-ESI m/e: 375 (M-H).
 10 ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 7,65 (2H, d, J=8 Hz); 7,40-7,24 (5H, m); 6,96 (2H, d, J=8,5 Hz); 6,68 (1H, s); 4,88 (2H, s); 4,1 (1H, s); 2,77 (2H, m); 2,4 (3H, s); 1,86 (3H, s).
 15

Ejemplo 6 (los compuestos 6.4 y del 6.10 al 6.12 son ejemplos de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 2.

Tabla 1

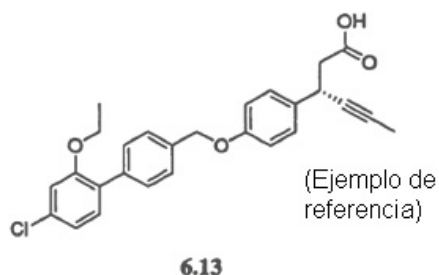


20

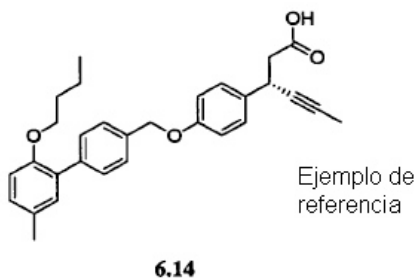
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
6.1	H	H	H	H	H	H
6.2	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	H
6.3	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	H
6.4	H	-OCH ₂ O-		H	H	H
6.5	H	H	CF ₃	H	H	H
6.6	H	CN	H	H	H	H
6.7	H	H	CN	H	H	H
6.8	CF ₃	H	H	H	H	H

6.9	H	CF ₃	H	H	H	H
6.10	H	H	OCF ₃	H	H	H
6.11	H	H	CF ₃	H	H	OC ₂ H ₅
6.12	OCH ₃	H	CF ₃	H	H	H

Los datos de RMN y EM para los compuestos 6.13 y 6.14 son los siguientes:



¹H-RMN (400 MHz) ((CD₃)₂SO) δ 12,4 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,48 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,2 Hz), 5,12 (s, 2H), 4,08 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,95 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J=7,0 Hz). [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₅ClO₄: 449,1. Hallado 449,1.

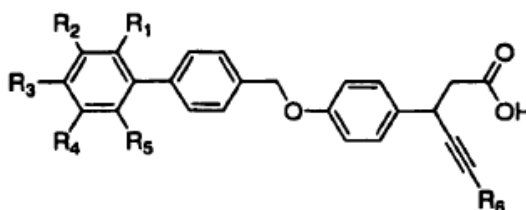


¹H-RMN (400 MHz) ((CD₃)₂SO) δ 12,4 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,46 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,30 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J=6,0 Hz), 6,98-7,01 (m, 3H), 6,91-6,98 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 3,92-4,04 (m, 3H), 2,61 (d, 2H, J=7,6 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,79 (d, 2H, J=2,0 Hz), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J=7,6 Hz). [M+Na]⁺ calculado para C₃₀H₃₂O₄: 471,1. Hallado 471,1.

Ejemplo 7 (los compuestos 7.11 y 7.12 son ejemplos de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 2.

Tabla 2



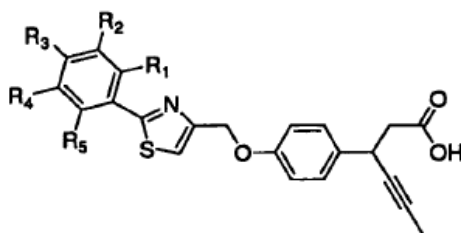
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
7.1	H	H	H	H	H	H
7.2	CN	H	H	H	H	H
7.3	H	H	H	H	H	CH ₃
7.4	CN	H	H	H	H	CH ₃

7.5	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₃
7.6	Cl	H	H	H	H	CH ₃
7.7	F	H	H	H	H	CH ₃
7.8	H	OC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃
7.9	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	CH ₃
7.10	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
7.11	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃
7.12	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	CH ₃
7.13	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃
7.14	H	CN	H	H	H	CH ₃
7.15	H	H	CN	H	H	CH ₃

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 3.

Tabla 3

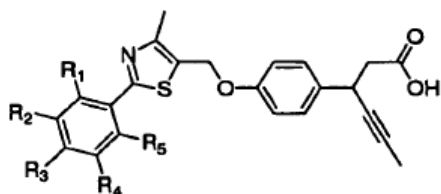


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
8.1	H	H	CF ₃	H	H
8.2	H	H	H	H	H
8.3	H	H	Cl	H	H
8.4	H	H	OCH ₃	H	H
8.5	H	H	CH ₃	H	H
8.6	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
8.7	Cl	Cl	H	H	H

5 Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 3.

Tabla 4



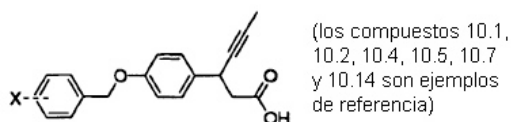
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
9.1	H	H	CF ₃	H	H
9.2	H	H	CH ₃	H	H
9.3	H	H	H	H	H
9.4	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
9.5	H	H	Cl	H	H
9.6	Cl	H	H	H	H

Ejemplo 10

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en los ejemplos 3-5. Se prepararon los ácidos carboxílicos que corresponden a 10.2 y 10.5 según el método de Huang *et al.* (2003) J. Amer. Chem. Soc. 22: 6653- 6655, y Admas *et al.* (1973) Org. Synth. Coll. Vol. V: 107, 109, respectivamente.

5

Tabla 5

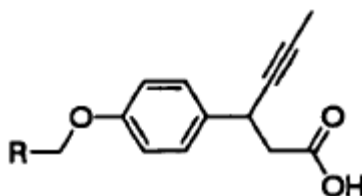


Compuesto	X	Compuesto	X
10.1	3-C(O)Ph	10.8	3-(2)-piridilo
10.2	3-N(C ₂ H ₅)Ph	10.9	3-(3)-piridilo
10.3	3-fenoxilo	10.10	3-(4)-piridilo
10.4	4-C(O)Ph	10.11	4-(2)-piridilo
10.5	4-SO ₂ Ph	10.12	4-(3)-piridilo
10.6	4-CH ₂ Ph	10.13	4-(4)-piridilo
10.7	4-C ₂ H ₄ PH	10.14	4-pirrol-1-ilo

Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en los ejemplos 3-5.

Tabla 6



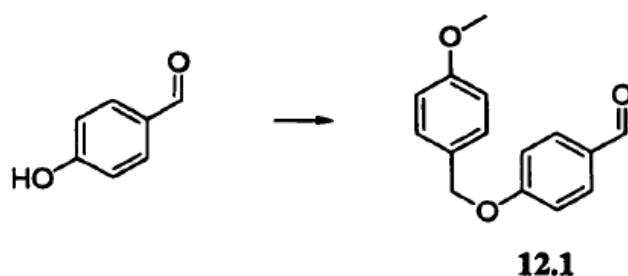
10

Compuesto	R	Compuesto	R
11.1		11.5	

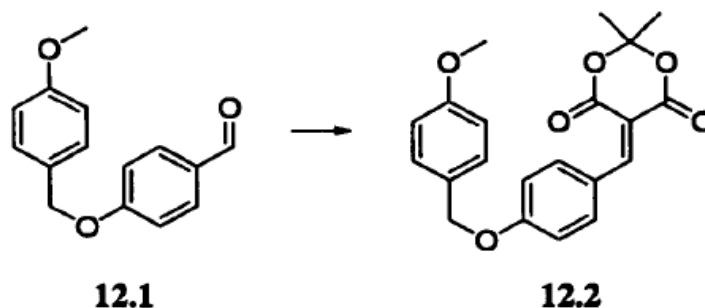
11.2		11.6	
11.3		11.7	
11.4		11.8	

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-(4-[(4-metoxifenil)metoxi]-fenil)-hex-4-inoico.

Esquema 12.1

- 5 4-[(4-Metoxifenil)metoxi]benzaldeído (12.1). Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 4-hidroxibenzaldeído (40 g, 328 mmol) y DMF (250 ml). Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (57,8 ml, 426 mmol), seguido por carbonato de potasio (90 g, 656 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h y luego se vertió en agua con hielo (2,5 l). Se recogió el producto mediante filtración y se enjuagó con agua. Tras el secado meticuloso, se obtuvieron 78 g (98%) de aldehído 12.1 como un polvo de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H); 7,88 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,42 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,21 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,97 (d, 2H, J=8,6 Hz); 5,16 (s, 2H); 3,77 (s, 3H). EM-ESI (pos.) m/e: 243,1 (M + H).

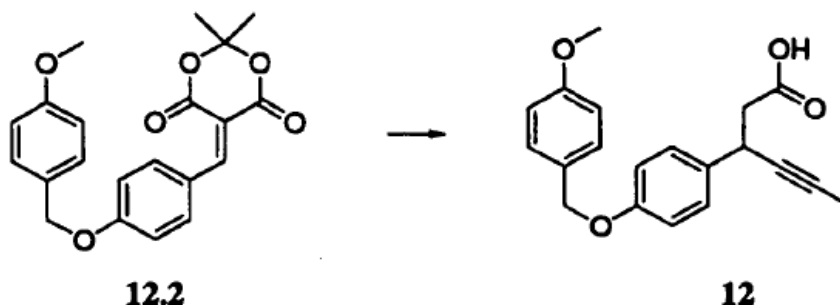
Esquema 12.2

- 15 5-[[4-[(4-Metoxifenil)metoxi]fenil]metilen]-2,2-dimetil-dioxano-4,6-diona (12.2). Se lleva a cabo una condensación con ácido de Meldrum según el procedimiento de DeWolf *et al.* (1989) *Biochemistry* 28: 3833-3842. Se trató una disolución de ácido de Meldrum (18 g, 124 mmol) y el compuesto 12.1 (30 g, 124 mmol) en tolueno (100 ml) con ácido acético glacial (4 ml) y piperidina (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a reflujo hasta completarse la eliminación de agua con una trampa Dean-Stark. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido resultante y se lavó con tolueno frío produciendo 28 g (62%) de 12.2 como un polvo de color amarillo brillante.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz)(DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, $J=8,9$ Hz); 7,42 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 7,17 (d, 2H, $J=9,0$ Hz); 6,97 (d, 2H, $J=8,7$ Hz); 5,18 (s, 2H) 3,75 (s, 6H) 1,75 (s, 6H).

Esquema 12.3

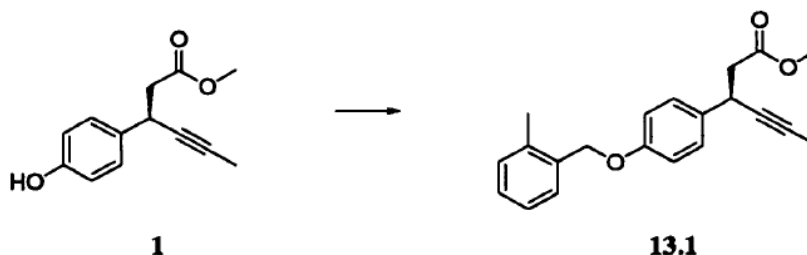


- 5 Ácido (+/-)-3-(4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil)-hex-4-inoico (12). A una disolución con agitación en THF (120 ml) del compuesto 12.2 (13,8 g, 37,5 mmol) bajo nitrógeno se le añadió bromuro de 1-propinilmagnesio en THF (0,5 N, 97,5 ml) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color marrón. Se calentó una disolución de este aceite de color marrón en piridina-agua 5:1 (360 ml) a 100°C durante 36 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se puso en un baño de agua fría. Se añadió cuidadosamente HCl concentrado hasta pH ~ 2 . Se extrajo la suspensión resultante con acetato de etilo (200 ml x 3), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido blanquecino. La recristalización en etanol proporcionó 9,5 g (78%) del compuesto 12 como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 12,2 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 7,27 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 6,95 (d, 2H, $J=8,0$ Hz); 6,94 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 4,99 (s, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,60 (m, 2H); 1,78 (d, 3H, $J=1,5$ Hz). EM-ESI (neg.) m/e: 323,0 (M-1).

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

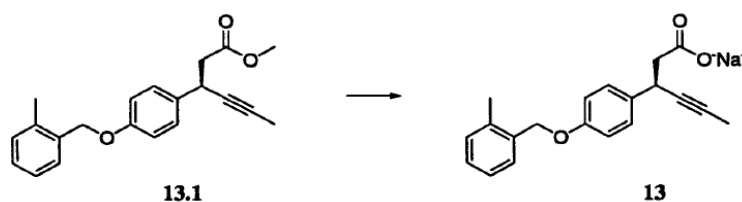
Este ejemplo ilustra la preparación de sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico.

Esquema 13.1



- 20 Éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (13.1). Se disolvieron bromuro de 2-metilbencilo (0,98 g, 5,3 mmol) y el fenol 1 (0,97 g, 4,4 mmol) en acetona (9 ml) y se trataron con Cs_2CO_3 (1,45 g, 4,4 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h y luego se filtró y se concentró para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía radial (placa de gel de sílice de 2 mm, acetato de etilo al 10% en hexanos). Se concentró el eluyente que contenía el compuesto 13.1 para dar un aceite incoloro (1,37 g, 96%). Se analizó este material mediante HPLC quiral (columna ChiralPAK AD-H de Daicel, eluyente: TFA al 0,1% en hexanos:2-propanol 95:5) y se encontró que tenía un e.e. del 94%. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (MeOH- d_4) δ 7,39 (d, 1H, $J=7$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 7,25-7,15 (m, 3H); 5,05 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,68 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,80 (d, 3H, $J=2,5$ Hz). EM-ESI (pos.) m/e: 323,0 (M + H); 245,1 (M + Na).

- 30 Esquema 13.2

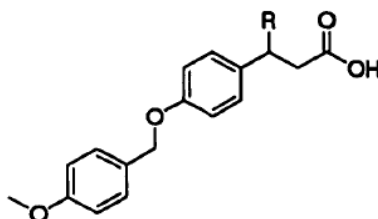


Sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (13). Se añadió $\text{KOH}_{(\text{ac.})}$ 2 N (3,2 ml) a una disolución de 13.1 (1,37 g, 4,25 mmol) en metanol (30 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se llevo a abundante agua. Se ajustó la disolución acuosa a $\text{pH} = 2,0$ con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en etanol (4 ml) y se trató con 1 equiv. de bicarbonato de sodio acuoso. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se trituró el residuo con dietil éter. Tras la recolección mediante filtración y secado, se obtuvo la sal de sodio 13 (1,1 g) como un polvo fino de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (D_2O) δ 7,34-7,18 (m, 6H); 6,95 (d, 2H, $J=6,5$ Hz); 5,05 (s, 2H); 3,88 (m, 1H); 2,47 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 2,28 (s, 3H); 1,72 (d, 3H, $J=2,5$ Hz). EM-ESI (pos.) m/e: 309,1 (M + H); 331,0 (M + Na). $[\alpha]_{\text{D}} = +20,6$.

10 Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos usando métodos similares a los descritos en el ejemplo 12.

Tabla 7



Compuestos	R	Compuestos	R
14.1		14.4	Me
14.2		14.5	
14.3	Et	14.6	

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

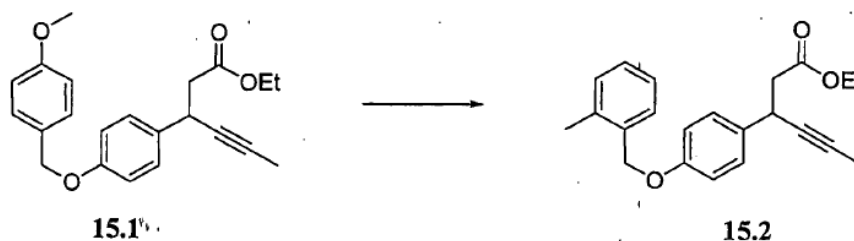
15 Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (3S)-3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico.

Esquema 15.1



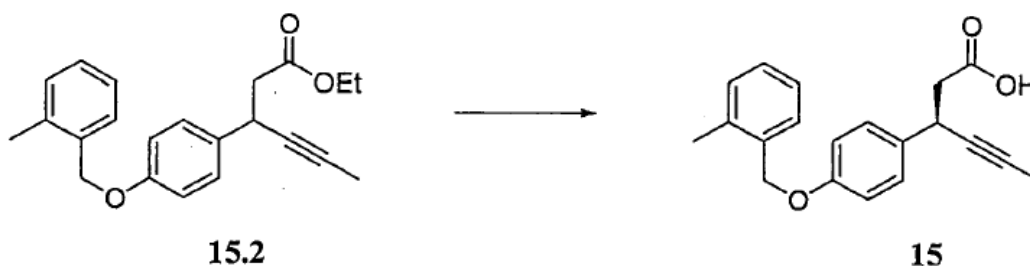
20 Éster etílico del ácido (+/-)-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (15.1). Se cargó un matraz RB de 100 ml con el compuesto 12 (3,00 g, 9,25 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,67 g, 13,9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,13 g, 9,25 mmol) y diclorometano (30 ml), se agitó la mezcla en una disolución. Tras 15 min., se añadió alcohol etílico (absoluto, 1,00 ml). Tras 2 h, se extinguió la reacción con NaHCO_3 acuoso (sat., 100 ml). Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 acuoso (2 X 100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un polvo de color blanco (3,19 g, 98%) que se usó sin purificación adicional.

Esquema 15.2



Éster etílico del ácido (+/-)-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (15.2). Se llevó el éster 15.1 (3,19 g, 9 mmol) en ácido acético glacial (100 ml) a un matraz RB de 250 ml, y se calentó la suspensión hasta reflujo durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se redisolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la disolución con HCl_(ac.) 1 N (200 ml) y salmuera saturada (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite espeso de color amarillo, al que se le añadió bromuro de 2-metilbenilo (2,57 g, 13,9 mmol), carbonato de cesio (6,03 g, 18,5 mmol) y DMF (20 ml). Se calentó la suspensión hasta 80°C durante la noche. Tras el enfriamiento, se extinguió la reacción con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ (sat. 2 X 100 ml) y NaCl (sat. 3 X 100 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para dar un polvo de color blanco (2,41 g, 79%).

Esquema 15.3



Ácido (3S)-3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (15).

Se disolvió el compuesto 15.2 en una mezcla de 24 ml de metanol y 24 ml de isopropanol con la ayuda de sonicación. Se filtró la disolución en un vial de vidrio de 50 ml. Se redisolvió el compuesto racémico 15.2 con HPLC de fase normal quiral usando una columna semipreparativa ChiralTech AD (2,0 cm X 25,0 cm), eluyendo isocráticamente con hexano/isopropanol (92:8) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Cada inyección contenía 50 mg del éster 15 (1 ml). Se usó la absorbancia a 220 nm para la detección. Se recogieron ambos enantiómeros. Tras 36 inyecciones, se secaron los enantiómeros separados proporcionando sólidos de color blanco. La HPLC quiral analítica (columna Chiraltech AD-H, 0,4 cm X 25,0 cm, isopropanol al 8%/hexano, 1 ml/min.) indicó que ambos compuestos eran ópticamente puros. Se denominaron los enantiómeros A (tiempo de retención = 11,5 min.) y B (tiempo de retención = 15,6 min.).

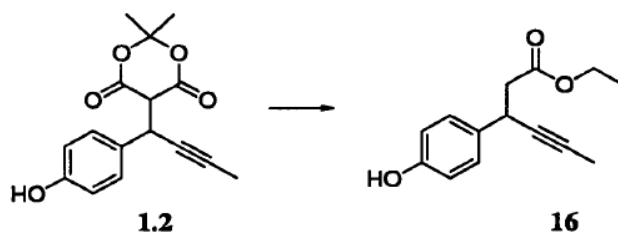
Se cargó un matraz RB con enantiómero A (0,65 g), etanol (10 ml) y KOH 2 N (10 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la acidificación hasta pH~2 con ácido cítrico, se extrajo el producto en acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera saturada (2 X 50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (0,59 g, 42% global). Se preparó una alícuota (12,0 mg) en un 1 ml de disolución de DMF, y se midió la rotación óptica. Se asignó a este enantiómero (S) según DeWolf Jr. *et al.* (1989) *Biochemistry* 28: 3833-3842.

¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 7,45 (d, 1H, J=7,15 Hz); 7,37 (d, 2H, J=8,66 Hz); 7,25 (d, 1H, J=1,42 Hz); 7,24 (m, 2H); 7,00 (d, 2H, J=8,74 Hz); 5,11 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,10 (s, 1H); 1,80 (d, 3H, J=2,41). EM-ESI (neg.) m/e: 307,1 (M-H); 637,2 (2M-H). [α]_D²⁰: +16,32 (cl.2, DMF).

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de éter etílico del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico.

Esquema 16.1



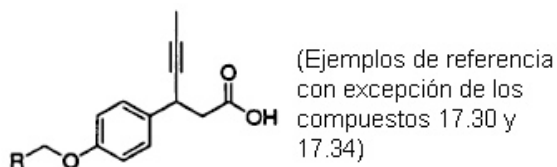
5 Éster etílico del ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (16). Se disolvió el fenol 1.2 (1,2 g, 4 mmol) en piridina (3 ml) y etanol (1 ml). Se calentó la mezcla hasta 90°C durante 16 h y luego se concentró para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (elución con MeOH al 1-3% en diclorometano). Se obtuvo el fenol 16 (0,88 g, 91%) como un aceite. ¹H-RMN (500 MHz) (acetona-d₆) δ 8,24 (s, 1H); 7,21 (d, 2H, J=9,5 Hz); 6,78 (d, 2H, J=9,0 Hz); 4,06 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 2,68-2,59 (m, 2H); 1,78 (d, 3H, J=2,5 Hz); 1,75 (t, 3H, J=7,0 Hz). EM-ESI (pos.) m/e: 233,1 (M + H); 255,1 (M + Na).

Ejemplo 17

Se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos similares a los de los ejemplos 12 y 15.

10

Tabla 8

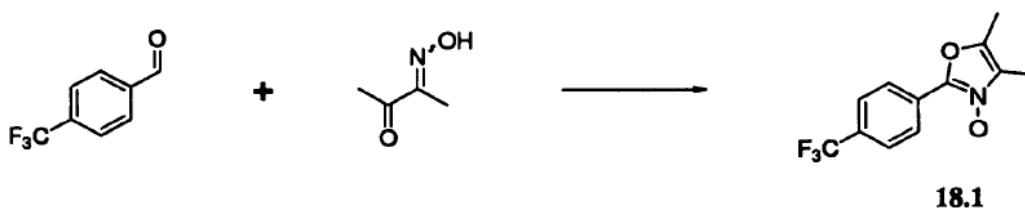


Compuesto	R	Compuesto	R	Compuesto	R
17.1		17.14		17.27	
17.2		17.15		17.28	
17.3		17.16		17.29	
17.4		17.17		17.30	
17.5		17.18		17.32	
17.6		17.19		17.33	
17.7		17.20		17.34	

17.8		17.21		17.35	
17.9		17.22		17.36	
17.10		17.23		17.37	
17.11		17.24		17.38	
17.12		17.25		17.39	
17.13		17.26		17.40	

Ejemplo 18 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-hex-4-inoico.

Esquema 18.1

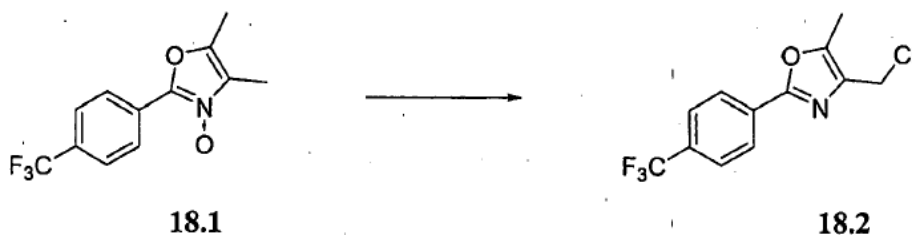
5

3-Óxido de 4,5-dimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (18.1). Se cargó un matraz en forma de pera de 100 ml con monooxima de butano-2,3-diona (2,1 g, 20,4 mmol), 4-(trifluorometil)benzaldehído (3,0 ml, 22,4 mmol) y ácido acético (20 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de HCl 4 N en dioxano (7,0 ml, 28,0 mmol) a la reacción y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 20 minutos. Se añadió dietil éter (30 ml) a la reacción y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se llevó el residuo resultante a agua (300 ml). Se añadió NH₄OH_(ac.) conc. para ajustar el pH a 9,0. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 75 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml), seguido por salmuera saturada (100 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (MeOH al 3% en DCM) produciendo 1,8 g (35%) de 3-óxido de 4,5-dimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol como un sólido de color blanco.

15

CL/MSD m/e: 258,1 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz) (acetona-d₆) δ 8,68 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,89 (d, 2H, J=8,0 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

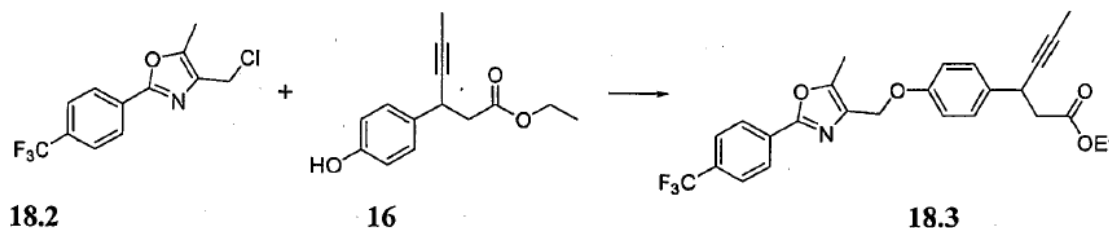
Esquema 18.2



4-Clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (18.2).

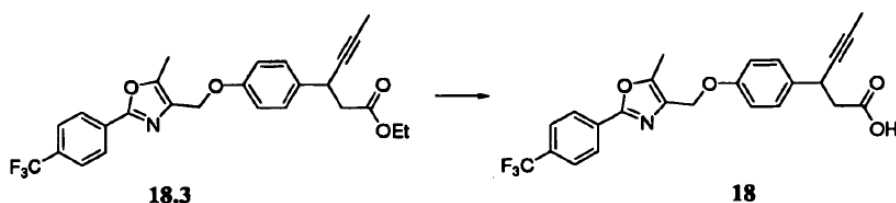
Se añadió gota a gota oxiclорuro de fósforo (0,72 ml, 7,8 mmol) a un matraz en forma de pera de 100 ml secado en la estufa cargado con 18.1 (1,8 g, 7,00 mmol) y diclorometano (20 ml). Se sometió la reacción a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se lavó la reacción con agua (2 x 250 ml) y se sometieron a retroextracción con DCM (2 x 25 ml) las fases acuosas combinadas. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (dietil éter al 15% en hexanos) produciendo 216 mg (15%) de 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol como un sólido de color blanco. CL/MSD m/e: 276,0 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 8,15 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,0 Hz), 4,59 (2H, s), 2,48 (2H, s).

Esquema 18.3



Éster etílico del ácido 3-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-hex-4-inoico (18.3). Se añadió carbonato de cesio (0,51 g, 1,57 mmol) a una disolución de 18.2 (216 mg, 0,79 mmol) y el fenol 16 (220 mg, 0,79 mmol) en DMF (8 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se llevó a agua (500 ml). Se ajustó la disolución a pH=4,0 con HCl_(ac.) 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (dietil éter al 20% en hexanos) produciendo 304 mg (82%) de éster etílico del ácido 3-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-hex-4-inoico. CL/MSD m/e 472.0 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 8,16 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,33 (2H, m), 6,99 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,14 (3H, m), 2,72 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=8,0 Hz).

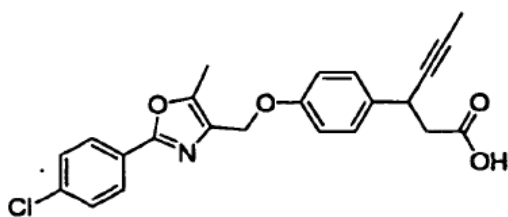
Esquema 18.4



Ácido 3-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-hex-4-inoico (18). Se añadió KOH_(ac.) 2 N a una disolución de 18.3 (304 mg, 0,65 mmol) en etanol (5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se llevó a abundante agua. Se ajustó la disolución acuosa a pH = 2,0 con HCl_(ac.) 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 40% en hexanos + AcOH al 0,1%) produciendo 150 mg (52%) del compuesto 18 como un vidrio. CL/MSD m/e: 444,0 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz) (acetona) δ 8,21 (2H, m), 7,89 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,38 (2H, m), 7,03 (2H, m), 5,06 (2H, s), 4,06 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,52 (3H, s), 1,81 (3H, s).

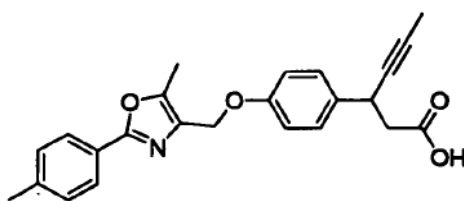
Ejemplo 19 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los ejemplos 19-22 usando métodos similares a los descritos en el ejemplo 18.

**19**

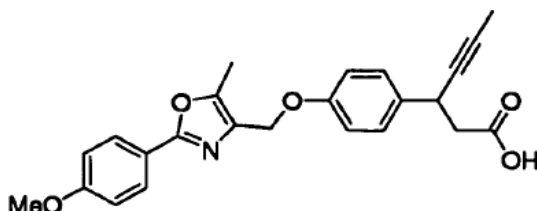
Ácido 3-(4-[5-metil-2-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-hex-4-inoico (19). CL/MSD m/e: 410,0 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (acetona-d₆) δ 8,02 (2H, m), 7,49 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,01 (2H, m), 5,04 (2H, s), 4,09 (1H, m), 2,77 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,86 (3H, s).

5 Ejemplo 20 (ejemplo de referencia)

**20**

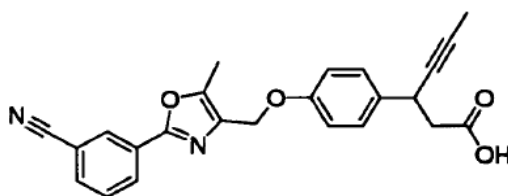
Ácido 3-(4-[5-metil-2-(4-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-hex-4-inoico (16). CL/MSD m/e: 390,2 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,96 (2H, m), 7,34 (2H, m), 6,70 (2H, m), 5,02 (2H, s), 4,09 (1H, m), 2,80 (2H, m), 2,47 (3H, s), 1,85 (3H, s).

10 Ejemplo 21 (ejemplo de referencia)

**21**

Ácido 3-(4-[5-metil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-hex-4-inoico (21). CL/MSD m/e: 406,1 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (acetona-d₆) δ 7,89 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,30 (2H, m), 7,09 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,00 (2H, m), 4,97 (3H, s), 3,90 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,79 (3H, s).

15 Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)

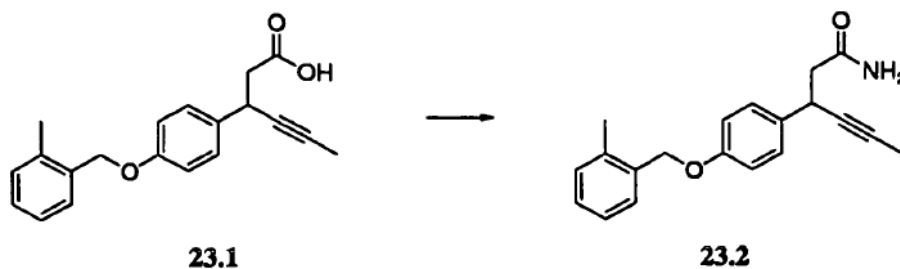
**22**

Ácido 3-(4-[5-metil-2-(3-ciano-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-hex-4-inoico (22). CL/MSD m/e: 401,2 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (acetona-d₆) δ 8,33 (2H, m), 7,91 (1H, m), 7,79 (1H, m), 7,38 (2H, m), 7,08 (2H, m), 5,06 (2H, s), 4,06 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,51 (3H, s), 1,81 (3H, s).

20 Ejemplo 23 (ejemplo de referencia)

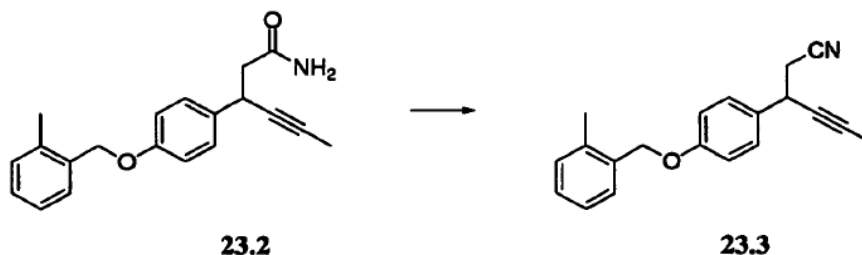
El siguiente ejemplo ilustra la síntesis de 5-(2-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-pent-3-inil)-1H-tetrazol.

Esquema 23.1



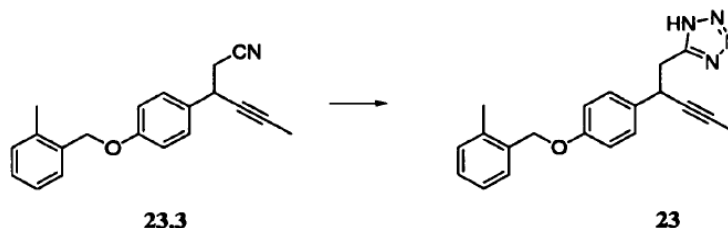
Amida del ácido 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (23.2). Se añadió carbonil-diimidazol (0,46 g, 2,84 mmol) a una disolución del ácido 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (véase el ejemplo 13) (0,73 g, 2,37 mmol) en THF anhidro (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se añadió NH_4OH concentrado (10 ml) a la mezcla, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (300 ml) y se ajustó la disolución a $\text{pH} = 7$ con HCl conc. Entonces se extrajo la fase acuosa con 3 x 25 ml de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Entonces se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida produciendo 0,48 g (70%) de amida del ácido 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (23.2) como un sólido de color amarillo claro. CL/MSD m/e: 308,4 (M+H)

Esquema 23.2



3-[4-(2-Metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoitrilo (23.3). Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en la estufa con DMF (8 ml) y un agitador. Se enfrió la disolución hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de tionilo ($160 \mu\text{l}$, 1,0 mmol) mediante jeringa. Se agitó la mezcla a 0°C durante unos 45 minutos adicionales. Entonces se añadió el nitrilo 23.2 a la mezcla como una disolución en DMF (2 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante una hora, y luego se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre agua con hielo y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa 2 veces adicionales con 25 ml de acetato de etilo. Entonces se añadió NaHCO_3 saturado a la fase acuosa y se extrajo la fase acuosa una tercera vez con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO_3 saturado y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 15% en hexanos) produciendo 203 mg (72%) de 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoitrilo (23.3), $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (acetona- d_6) δ 7,44 (3H, m), 7,24 (3H, m), 7,05 (2H, m), 5,13 (2H, s), 4,09 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,88 (3H, s).

Esquema 23.4

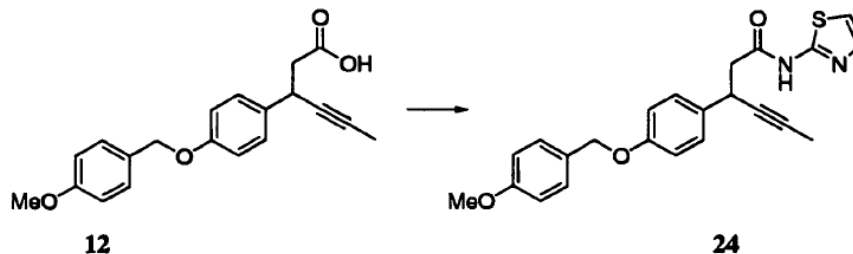


5-{2-[4-(2-Metil-benciloxi)-fenil]-pent-3-inil}-1H-tetrazol (23). A una disolución de 23.3 (200 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió azida de sodio (35 mg, 0,54 mmol) y cloruro de amonio (29 mg, 0,54 mmol). Se agitó la disolución a 110°C durante 48 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante HPLC produciendo 5 mg (3%) de 5-{2-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-pent-3-inil}-1H-tetrazol (23) como una película. CL/MSD m/e: 333,1 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (acetona- d_6) δ 7,45 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,25 (3H, m), 7,00 (2H, m), 5,11 (2H, s), 4,17 (1H, m), 3,37 (2H, d, $J=7$ Hz), 2,39 (3H, s), 1,79 (3H, s).

Ejemplo 24 (ejemplo de referencia)

El siguiente ejemplo ilustra la síntesis de la tiazol-2-ilamida del ácido 3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico.

Esquema 24.1

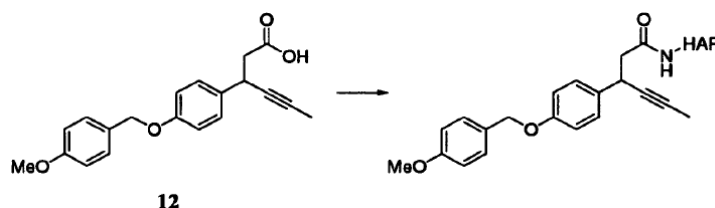


- 5 Tiazol-2-ilamida del ácido 3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (24). Se cargó un matraz en forma de pera con un agitador, el compuesto 12 (50 mg, 0,154 mmol), carbonil-diimidazol (25 mg, 0,154 mmol) y THF (4 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 1 hora, y luego se añadió 2-amino-tiazol (16 mg, 0,154 mmol). Se sometió la reacción a reflujo durante 48 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo resultante mediante HPLC produciendo 1,0 mg (2%) de tiazol-2-ilamida del ácido 3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (24) como una película. ¹H-RMN (400 MHz) (acetona-d₆) δ 7,39 (4H, m), 7,11 (1H, s), 6,95 (3H, m), 5,03 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,95 (2H, m), 1,79 (3H, s).

Ejemplo 25 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los compuestos en la siguiente tabla usando el método descrito en el ejemplo 24.

Tabla 9



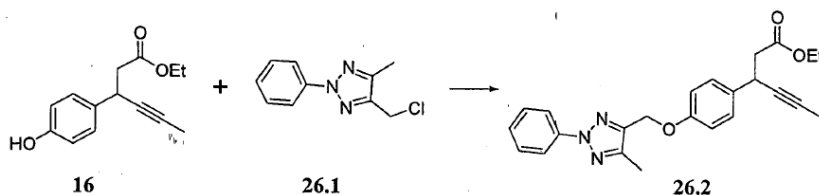
15

Compuesto	HAR
25.1	Tetrazol-5-ilo
25.2	Pirimidin-2-ilo
25.3	Piridin-2-ilo

Ejemplo 26 (ejemplo de referencia)

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (26).

Esquema 26.1



20

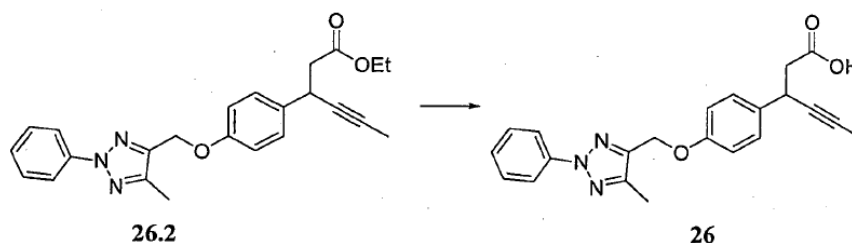
Éster etílico del ácido 3-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (26.2). Se añadió carbonato de cesio (107 mg, 0,33 mmol) a una disolución de 16 (60 mg, 0,22 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió 4-clorometil-5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol (55 mg, 0,22 mmol). Se calentó la reacción hasta 60°C y se agitó durante la noche. Entonces se vertió la mezcla de reacción en abundante agua. Se añadió HCl_(ac.) 1 N para ajustar el pH a 4,0. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo.

25

Entonces se lavó la fase orgánica con agua, seguido con salmuera. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 20% en hexanos) produciendo 60 mg (66%) de éster etílico del ácido 3-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (26.2). CL/MSD m/e: 404,2 (M+H).

5

Esquema 26.2



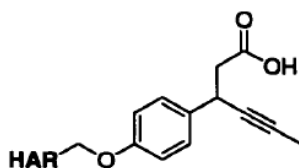
Ácido 3-[4-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (26). Se añadió $\text{KOH}_{(\text{ac.})}$ 2 N (1 ml) a una disolución de 26.2 (68 mg, 0,17 mmol) en EtOH (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en agua. Se acidificó la mezcla acuosa hasta $\text{pH} = 2$ con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, seguido por salmuera. Entonces se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 20% en hexanos) produciendo 60,3 mg (95%) del compuesto 26 como un aceite incoloro. CL/MSD m/e: 374,0 (M-H); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (acetona- d_6) δ 8,05 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,56 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 7,40 (3H, t, $J=8,0$ Hz), 7,06 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 5,28 (2H, s), 4,05 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,44 (3H, s), 1,80 (3H, s).

10

15 Ejemplo 27 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los compuestos en la siguiente tabla usando métodos similares a los descritos en el ejemplo 26.

Tabla 10

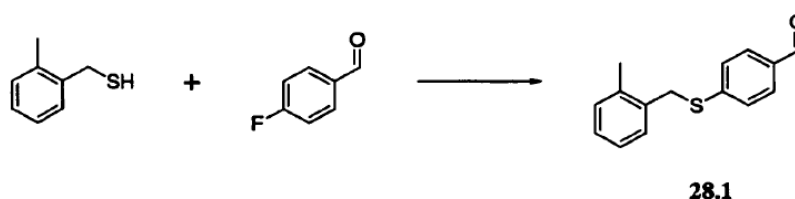


Compuesto	HAR
27.1	
27.2	
27.3	

Ejemplo 28 (ejemplo de referencia)

20 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-fenil]-hex-4-inoico (28).

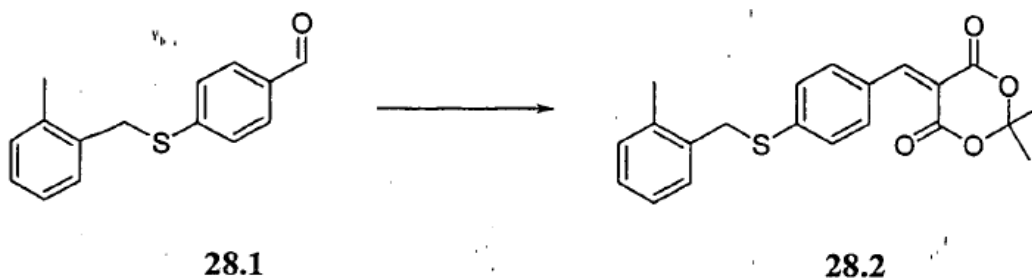
Esquema 28.1



28.1

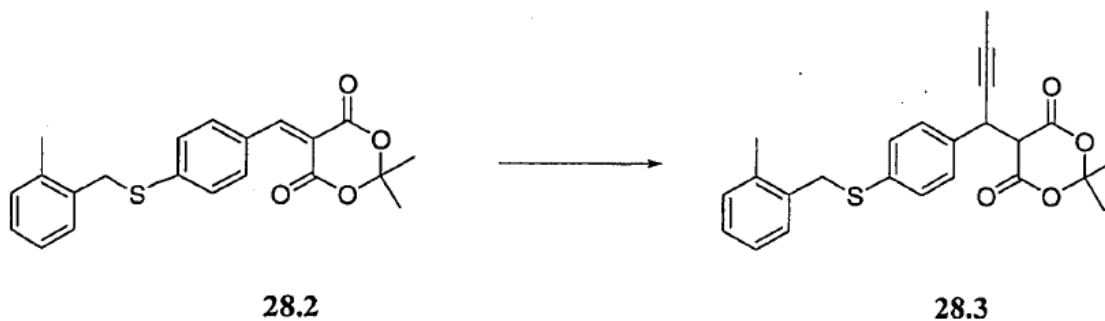
4-(2-Metil-bencilsulfanil)-benzaldehído (28.1). Se añadió gota a gota 4-fluoro-benzaldehído (1,16 g, 9,32 mmol) a lo largo de 2 minutos a una disolución de o-tolil-metanotiol (1,35 g, 9,79 mmol) y carbonato de cesio (3,19 g, 9,79 mmol) en DMF (20 ml). Se agitó la disolución a 40°C durante la noche y luego se vertió en abundante agua. Se ajustó el pH de la disolución a 4 con HCl_(ac.) 1 N y se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (2 x 35 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Entonces se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 15% en hexanos) produciendo 1,29 g (54%) de 4-(2-metil-bencilsulfanil)-benzaldehído (28.1). CL/MSD m/e: 243,0 (M+H).

Esquema 28.2



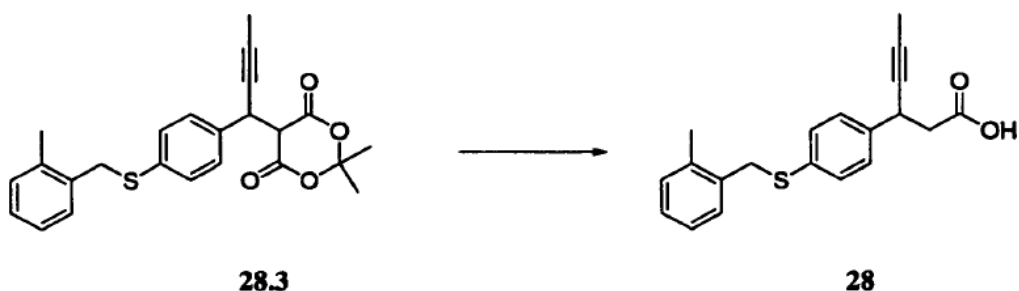
2,2-Dimetil-5-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-benciliden]-dioxano-4,6-diona (28.2). Se añadió pirrolidina (0,45 ml, 5,27 mmol) a una disolución de aldehído 28.1 en dietil éter (20 ml) y se sonicó la mezcla durante 5 minutos. Entonces se añadió la mezcla a una disolución de ácido de Meldrum (0,73 g, 5,08 mmol) en dietil éter (20 ml) y se sonicó la mezcla resultante durante 5 minutos, formando un sólido. Se filtró el sólido, se enjuagó con dietil éter, y luego se suspendió en DCM (10 ml). Entonces se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,97 g, 5,10 mmol) a la suspensión y se sonicó la suspensión hasta que fue transparente. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se llevó el residuo resultante a dietil éter y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa 2 veces adicionales con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío produciendo 1,05 g (54%) de 2,2-dimetil-5-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-benciliden]-dioxano-4,6-diona (28.2) como un aceite de color amarillo. Se usó el aceite de color amarillo resultante sin purificación adicional. CL/MSD m/e: 391,1 (M+Na).

Esquema 28.3



2,2-Dimetil-5-{1-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-fenil]-but-2-inil}-dioxano-4,6-diona (28.3). Se cargó un matraz en forma de pera de 100 ml secado en la estufa, equipado con un agitador secado en la estufa, con una disolución 0,5 M de bromuro de 1-propinilmagnesio en THF (12,5 ml, 6,27 mmol) mediante cánula. Se enfrió la disolución hasta 0°C, y luego se añadió una disolución de 28.2 (1,05 g, 2,85 mmol) en THF anhidro (6 ml) a lo largo de 3 minutos mediante cánula. Se agitó la reacción a 0°C durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en NH₄Cl_(ac.) saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 20% en hexanos) seguido por recristalización en acetato de etilo caliente y hexanos produciendo 162 mg (15%) de 2,2-dimetil-5-{1-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-fenil]-but-2-inil}-dioxano-4,6-diona (28.3). CL/MSD m/e: 409,1 (M+H).

Esquema 28.4

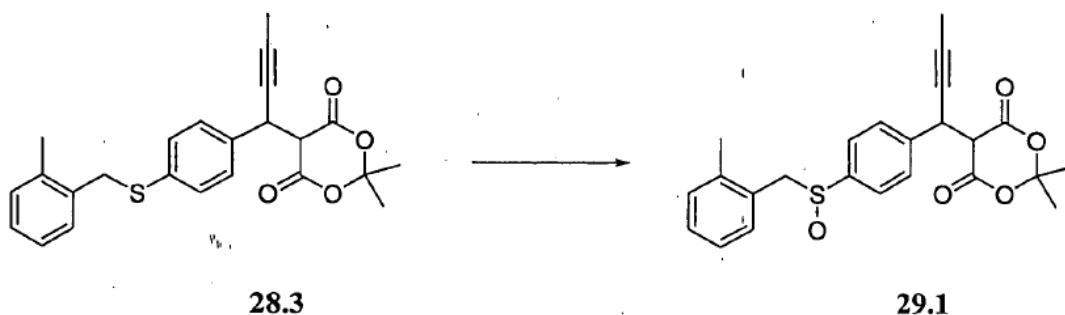


- 5 Ácido 3-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-fenil]-hex-4-inoico (28). Se calentó una disolución de 28.3 (20 mg, 0,05 mmol) en piridina:agua 5:1 (6 ml) hasta 80°C durante 72 horas. Se vertió la reacción en 500 ml de agua y se acidificó la disolución con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N (65 ml). Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, seguido por salmuera. Entonces se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 30% en hexanos) produciendo 18 mg (cuantitativo) de ácido 3-[4-(2-metil-bencilsulfanil)-fenil]-hex-4-inoico (28). CL/MSD m/e: 323,1 (M-H).

Ejemplo 29 (ejemplo de referencia)

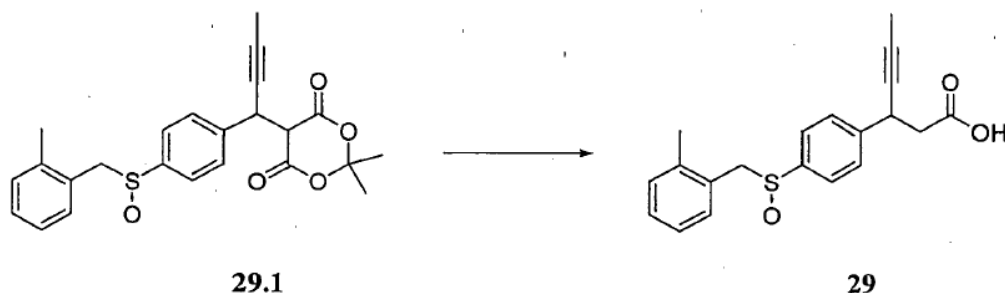
- 10 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-(4-o-tolilmetanosulfonil-fenil)-hex-4-inoico.

Esquema 29.1



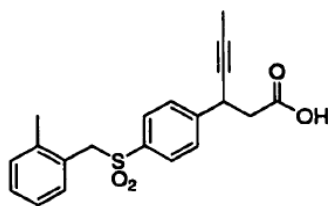
- 15 2,2-Dimetil-5-[1-(4-o-tolilmetanosulfonil-fenil)-but-2-inil]-dioxano-4,6-diona (29.1). Se añadió peróxido de hidrógeno (20 μl , 0,05 mmol) a una disolución a 0°C de 28.3 (20 mg, 0,05 mmol) en AcOH (2 ml). Se agitó la reacción a 80°C durante 1,5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua fría y se acidificó la disolución resultante hasta pH = 2 con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 6 N. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y sec-butanol. Se concentraron las fases orgánicas combinadas produciendo 10 mg (50%) de 2,2-dimetil-5-[1-(4-o-tolilmetanosulfonil-fenil)-but-2-inil]-dioxano-4,6-diona (29.1). CL/MSD m/e: 383,0 (concuera con di-ácido-H).

- 20 Esquema 29.1



- 25 Ácido 3-(4-o-tolilmetanosulfonil-fenil)-hex-4-inoico (29). Se hidrolizó 29.1 (10,0 mg, 0,025 mmol) usando los métodos descritos en el ejemplo 28 produciendo 3,0 mg (25%) de ácido 3-(4-o-tolilmetanosulfonil-fenil)-hex-4-inoico (29). CL/MSD m/e: 339,1 (M-H); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (acetona- d_6) δ 7,60 (2H, m), 7,49 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,04 (2H, m), 5,63 (2H, s), 4,17 (1H, m), 2,81 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,88 (3H, s).

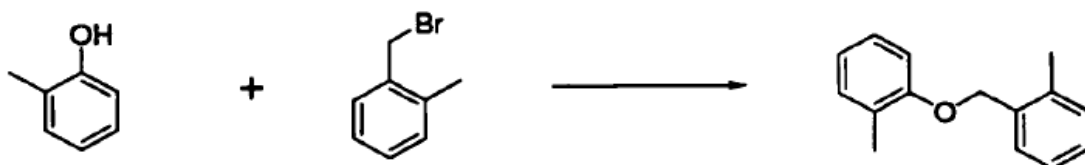
Ejemplo 30 (ejemplo de referencia)

**30**

Se preparó ácido 3-(4-o-tolilmetanosulfonil-fenil)-hex-4-inoico (30) usando métodos similares a los descritos en el ejemplo 29. CL/MSD m/e: 357,2 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz) (acetona-d₆) δ 7,69 (3H, m), 7,50 (1H, m), 7,17 (4H, m), 4,53 (2H, s), 4,22 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,82 (3H, s).

5 Ejemplo 31 (ejemplo de referencia)

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-enoico (31).

Esquema 31.1**31.1**

10 2-(2-Metil-benciloxi)tolueno (31.1). Se añadió α-bromo-o-xileno (2,0 g, 10,81 mmol) a una disolución de 2-metil-fenol (1,06 g, 9,82 mmol) y carbonato de cesio (7,99 g, 24,55 mmol) en DMF (20 ml). Se agitó la reacción a 80°C durante la noche. Se acidificó la mezcla de reacción con 25 ml de HCl_(ac) 1 N y se vertió en abundante agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 20% en hexanos) produciendo 1,82 g (88%) de 2-(2-metil-benciloxi)tolueno (31.1). CL/MSD m/e: 213,2 (M+H).

15

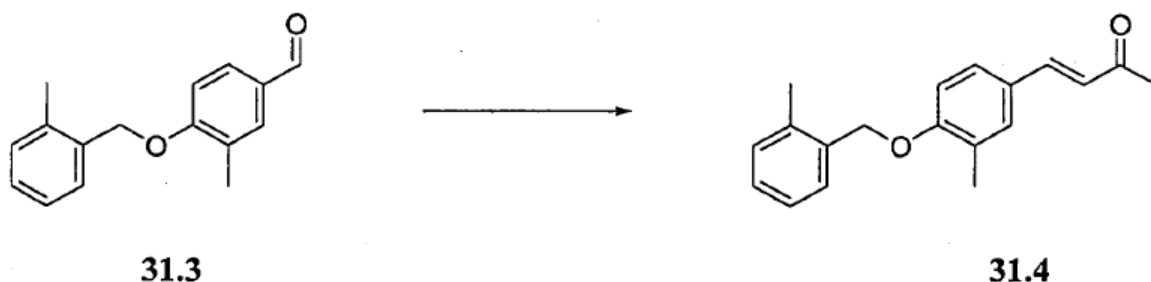
Esquema 31.2**31.1****31.2**

20 2-(2-metil-benciloxi)-5-bromotolueno (31.2). Se añadió NBS (1,46 g, 8,23 mmol) a una disolución de 31.1 (1,59 g, 7,48 mmol) en tetracloruro de carbono (8 ml). Se agitó la reacción a 60°C durante la noche y se filtró para eliminar la succinimida. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía radial (dietil éter al 15% en hexanos) produciendo 0,65 g (25%) de 2-(2-metil-benciloxi)-5-bromotolueno (31.2). CL/MSD m/e: 314,2 (M+Na).

Esquema 31.3**31.2****31.3**

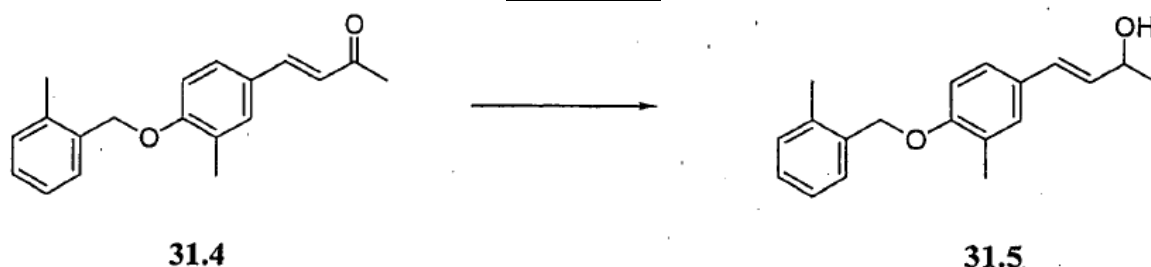
5 2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-benzaldehído (31.3). Se añadió gota a gota una disolución 2,5 M de n-BuLi (2,1 ml, 5,26 mmol) en THF a una disolución a -78°C de 31.2 (1,46 g, 5,01 mmol) en THF (25 ml). Se agitó la reacción a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió DMF (3,3 ml). Se retiró el enfriamiento tras 5 minutos y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y agua y se extrajo la fase acuosa 1 vez adicional con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 5% en hexanos produciendo 269 mg (22%) de 2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-benzaldehído (31.3). CL/MSD m/e: 241,2 (M+H).

Esquema 31.4



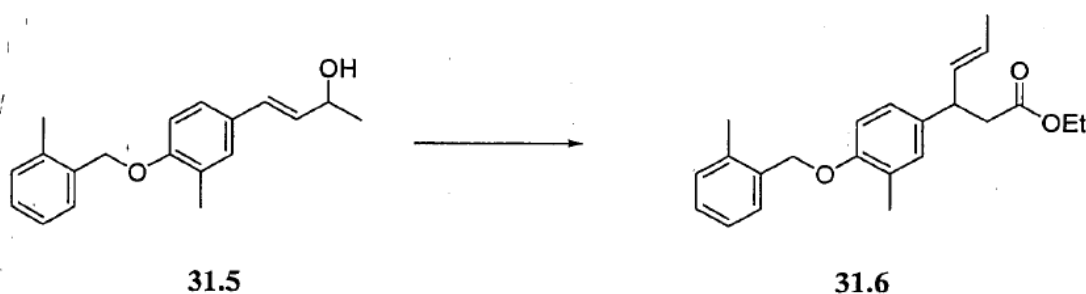
10 4-[2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-but-3-en-2-ona (31.4). Se añadió $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 2 N (0,6 ml) a una disolución de 31.3 (100 mg, 0,42 mmol) en acetona (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se llevó a agua. Se acidificó la disolución acuosa con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N (1,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 20% en hexanos) produciendo 74 mg (63%) de 4-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-but-3-en-2-ona (31.4). CL/MSD m/e: 281,4 (M+H); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (acetona- d_6) δ 7,83 (1H, d, J=16), 7,70 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,25 (3H, m), 6,96 (2H, m), 6,63 (1H, d, J=16 Hz).

Esquema 31.5



20 4-[2-Metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-but-3-en-2-ol (31.5). Se añadió NaBH_4 (20 mg, 0,51 mmol) a una disolución 0,4 M de CeCl_3 en MeOH (0,65 ml, 0,26 mmol), 31.4 (74 mg, 0,26 mmol) y THF (1 ml). Se agitó la reacción, destapada, hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se extinguió la reacción con agua (1,5 ml) y se repartió entre agua y dietil éter. Se extrajo la fase acuosa 2 veces con dietil éter y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron a vacío produciendo 69 mg (93%) de 4-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-but-3-en-2-ol (31.5). CL/MSD m/e: 266,3 (M-OH); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,44 (2H, m), 7,25 (3H, m), 6,86 (2H, m), 6,75 (1H, m), 6,08 (1H, m), 5,11 (2H, s), 4,40, (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,29 (3H, m).

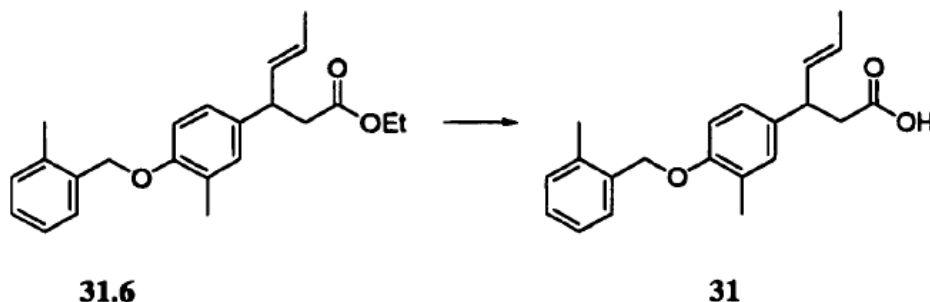
Esquema 31.6



30 Éster etílico del ácido 3-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-enoico (31.6). Se añadió ácido propiónico (cat.) a una disolución de 31.5 (69 mg, 0,24 mmol) en 1,1,1-trietoxi-etano (440 μl , 2,4 mmol). Se agitó la reacción a 105°C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía radial (acetato de etilo al 5% en hexanos) produciendo 33 mg (39%) de éster etílico del ácido 3-[2-

metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-enoico (31.6). CL/MSD m/e: 375,0 (M+Na).

Esquema 31.7



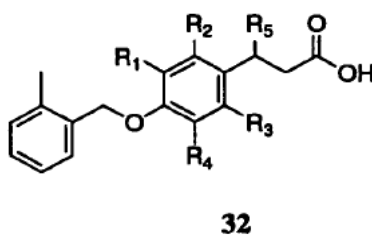
5 Ácido 3-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-enoico (31). Se llevó a cabo la hidrólisis de 31.6 (33 mg, 0,094 mmol) usando métodos similares a los descritos en el ejemplo 26 produciendo 5,7 mg (19%) de ácido 3-[2-metil-4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-enoico (31). ¹H-RMN (400 MHz) (acetona) δ 7,44 (2H, m), 7,25 (3H, m), 6,86 (2H, m), 6,73 (1H, m), 6,10 (1H, m), 5,64 (2H, s), 4,42 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,29 (3H, d, J=7,0 Hz).

Ejemplo 32 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos usando métodos similares a los descritos en los ejemplos 28 y 31.

10

Tabla 11

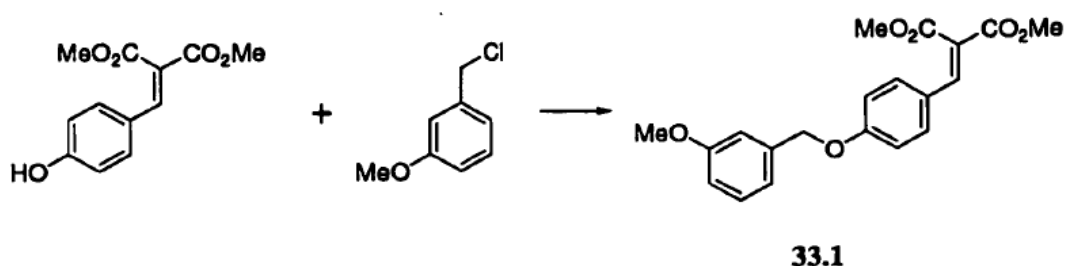


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
32.1	Me	H	Me	H	
32.2	H	Ph	H	H	
32.3	Me	Me	H	H	
32.4	Ph	H	H	H	

Ejemplo 33 (ejemplo de referencia)

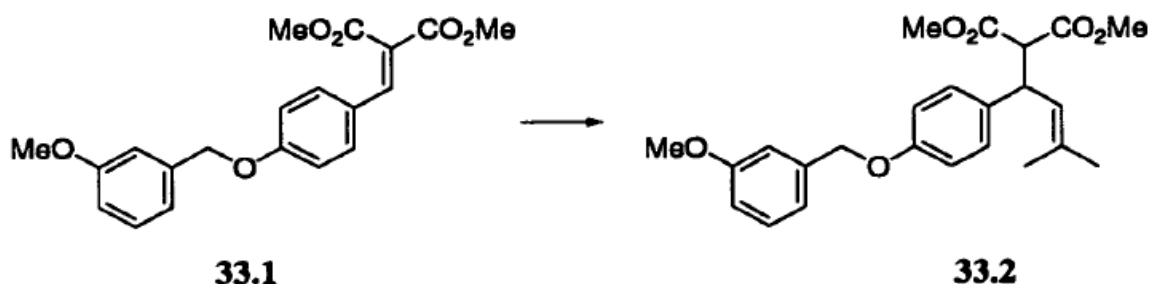
El siguiente ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-5-metil-hex-4-enoico (33).

Esquema 33.1



5 Éster dimetílico del ácido 2-[4-(3-metoxi-benciloxi)-benciliden]-malónico (33.1). Se añadió K_2CO_3 a una disolución de éster dimetílico del ácido 4-hidroxibenciliden-malónico (6,95 mmol) y cloruro de 4-metioxibencilo (7,64 mmol) en DMF (15 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en agua, y se extrajo el producto con acetato de etilo dos veces. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) proporcionando el compuesto 33.1 como un sólido de color blanco (3,2 mmol).

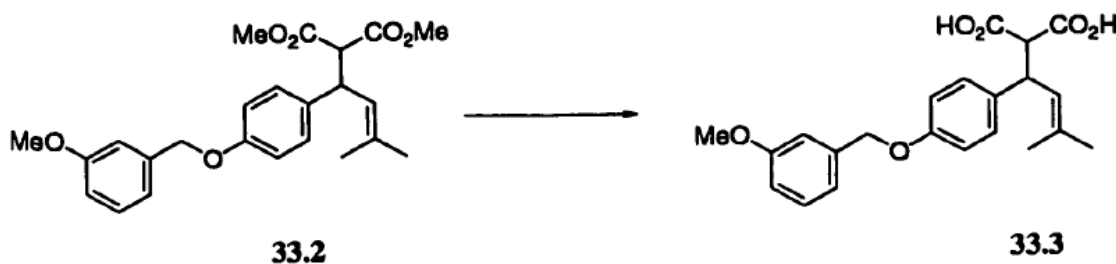
Esquema 33.2



10 Éster dimetílico del ácido 2-[1-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-3-metil-but-2-enil]-malónico (33.2). Se añadió gota a gota bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio (3 ml, 0,5 M en THF) a una disolución del compuesto 33.1 (1,0 mmol) en THF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y luego se extinguió con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) proporcionando el compuesto 33.2 como un sólido de color blanco (0,93 mmol).

15

Esquema 33.3



20 Ácido 2-1-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-3-metil-but-2-enil]-malónico (33.3). A una disolución del compuesto 33.2 (0,50 g, 1,21 mmol) en THF (5 ml), metanol (5 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (1,17 g, 28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N hasta pH 2-3, y luego se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. Se usó el residuo resultante para la siguiente reacción sin purificación.

25

Esquema 33.4



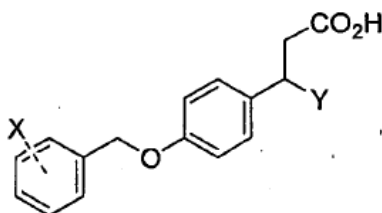
5 **Ácido 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-5-metil-hex-4-enoico (33).** Se sometió a reflujo una suspensión del compuesto 33.3 (0,136 mmol) en tolueno durante 16 h. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo usando cromatografía en columna de gel de sílice (TFA/diclorometano/acetato de etilo = 1/5/40) proporcionando el compuesto 33 como un sólido de color blanco (0,088 mmol). EM-ESI m/e: 339 (M-H) ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 11,97 (1H, s); 7,31 (1H, t, J=10 Hz); 7,14 (2H, d, J=11 Hz); 6,99 (2H, m); 6,87 (3H, m); 5,22 (1H, m); 5,03 (2H, s); 3,75 (1H, m); 3,75 (3H, s); 2,44-2,53 (2H, m); 1,63 (3H, s); 1,62 (3H, s).

Ejemplo 34 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método descrito en el ejemplo 33.

10

Tabla 12



Compuesto	X	Y
34.1	4-Metoxilo	1-Propenilo
34.2	4-Metoxilo	3-Propenilo
34.3	4-Metoxilo	Vinilo
34.4	4-Metoxilo	2-Propenilo
34.5	4-Metoxilo	2-metil-1-propenilo
34.6	4-Metoxilo	1-metil-1-propenilo
34.7	4-Metoxilo	Tiofen-2-ilo
34.9	2-Metoxilo	2-metil-1-propenilo
34.10	3-Metoxilo	1-Propinilo
34.11	3-Etoxilo	2-metil-1-propenilo

15 **Compuesto 34.1.** EM-ESI m/e: 325 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,05 (1H, s); 7,36 (2H, d, J=10 Hz); 7,16 (2H, d, J=10 Hz); 6,94 (2H, d, J=10 Hz); 6,90 (2H, d, J=5 Hz); 5,48-5,58 (1H, m); 5,39-5,43 (1H, m); 4,98 (2H, s); 3,99-4,03 (1H, m); 3,76 (3H, s); 2,46-2,60 (2H, m); 1,64 (3H, d, J=5 Hz).

Compuesto 34.2. EM-ESI m/e: 325 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 11,98 (1H, s); 7,38 (2H, d, J=10 Hz); 7,13 (2H, m); 6,95 (2H, m); 6,09 (2H, m); 5,63 (1H, m); 4,97 (2H, s); 4,92 (2H, d, J=10 Hz); 3,76 (3H, s); 3,03 (1H, m); 2,28-2,56 (4H, m).

20 **Compuesto 34.3.** EM-ESI m/e: 311 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,06 (1H, s); 7,37 (2H, d, J=10 Hz); 7,14 (2H, d, J=10 Hz); 6,92-6,95 (4H, m); 5,92 (1H, m); 5,00 (2H, m); 4,98 (2H, s); 3,76 (3H, s); 3,35 (1H, m); 2,54-2,64 (2H, m).

Compuesto 34.4. EM-ESI m/e: 325 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,03 (1H, s); 7,37 (2H, d, J=10 Hz); 7,09-7,19 (4H, m); 6,91-6,99 (4H, m); 4,97 (2H, s); 3,76 (3H, s); 3,63 (1H, m); 2,57-2,71 (2H, m); 2,09 (3H, s).

Compuesto 34.5. EM-ESI m/e: 339 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 11,97 (1H, s); 7,36 (2H, d, J=10 Hz); 7,14 (2H, d, J=10 Hz); 6,94 (2H, d, J=10 Hz); 6,89 (2H, d, J=5 Hz); 5,24 (2H, d, J=10 Hz); 3,85-3,90 (1H, m); 3,76 (3H, s); 2,44-2,57 (2H, m); 1,68 (3H, s); 1,63 (3H, d, J=10 Hz).

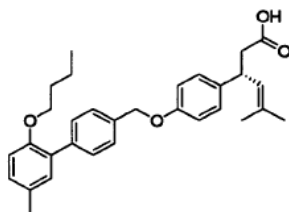
5 Compuestos 34.6. EM-ESI m/e: 339 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 11,97 (1H, s); 7,37 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,10 (2H, d, m); 6,90-6,95 (4H, m); 5,23 (1H, d, J=6,5 Hz); 4,97 (2H, s); 4,29 (1H, m); 3,76 (3H, s); 2,47-2,75 (2H, m); 1,71 (3H, d, J=6 Hz); 1,56 (3H, s).

Compuesto 34.7. EM-ESI m/e: 367 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 12,18 (1H, s); 7,37 (2H, d, J=5 Hz); 7,32 (1H, m); 7,21 (2H, d, J=10 Hz); 6,92-6,95 (6H, m); 4,98 (2H, s); 4,58 (1H, m); 3,76 (3H, s); 3,01 (1H, m); 2,94 (1H, m).

10 Compuesto 34.9. EM-ESI m/e: 339 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 11,99 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,14 (2H, d, J=10 Hz); 7,04 (2H, d, J=10 Hz); 6,96 (1H, t, J=10 Hz); 6,88 (2H, d, J=10 Hz); 5,24 (2H, d, J=10 Hz); 5,00 (2H, s); 3,87 (1H, m); 3,87 (3H, s); 2,45-2,55 (2H, m); 1,63 (3H, s).

15 Compuesto 34.10. EM-ESI m/e: 323 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 12,10 (1H, s); 7,25-7,32 (3H, m); 7,01 (2H, d, J=9 Hz); 6,94 (2H, d, J=10 Hz); 6,88 (1H, m); 5,05 (2H, s); 3,92-3,95 (1H, m); 3,75 (3H, s); 2,58 (2H, d, J=10 Hz); 1,77 (3H, s).

Compuesto 34.11. EM-ESI m/e: 353,0 (M-H).



34.12

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CD_3SO) δ 11,95 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,08-7,10 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 3H), 5,25 (d, 1H, 9,0 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,78-3,94 (m, 3H), 2,44-2,59 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,55-1,63 (m, 8H), 1,30-1,38 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J=7,3 Hz). $[\text{M}+1]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_4$: 473,3. Hallado 473,5.

Ejemplo 35 (ejemplo de referencia)

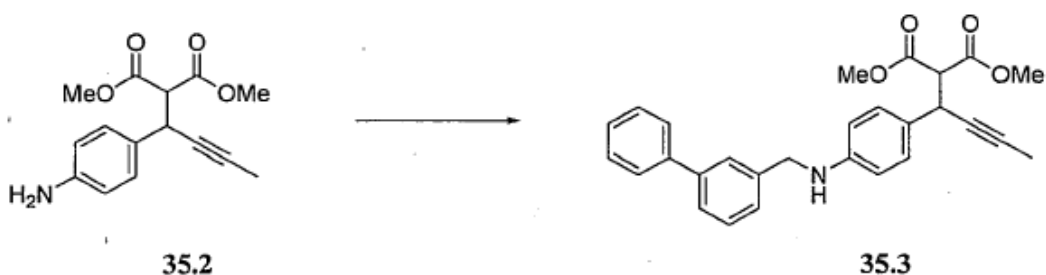
El siguiente ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-5-metil-hex-4-enoico.

Esquema 35.1



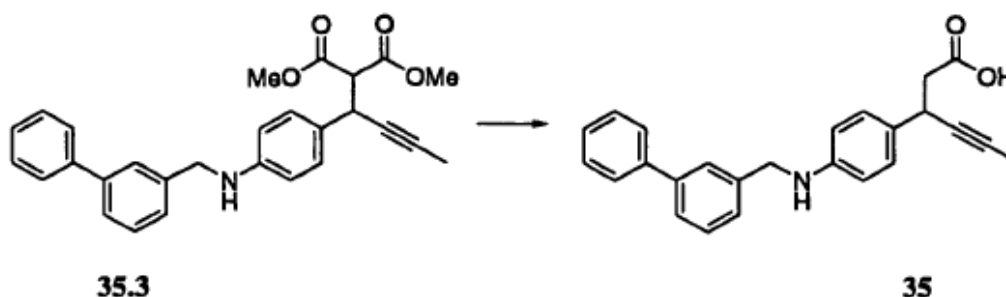
25 Éster dimetílico del ácido 2-[1-(4-amino-fenil)-but-2-inil]-malónico (35.2). Se añadió cloruro de estaño dihidratado (46 mmol) a una disolución del compuesto 35.1 (15,3 mmol, preparado a partir de 4-nitrobencilidinmalonato de dimetilo y bromuro de 1-propinilmagnesio disponibles comercialmente según el método en el ejemplo 33) en etanol (200 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 17 h. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío. Se filtró el residuo resultante a través una capa corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Se concentró el eluyente obteniéndose el compuesto 35.2 (12,8 mmol).

Esquema 35.2



5 Éster dimetílico del ácido 2-(1-{4-[(bifenil-3-ilmetil)-amino]-fenil}-but-2-inil)-malónico (35.3). Se agitó una mezcla del compuesto 35.2 (1,0 mmol), 3-(bromometil)bifenilo (1,3 mmol) y K_2CO_3 (2,0 mmol) en DMF (10 ml) a $90^\circ C$ durante 19 h. Tras la dilución con acetato de etilo, se lavó la mezcla con Na_2CO_3 acuoso y luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) proporcionando el compuesto 35.3.

Esquema 35.3



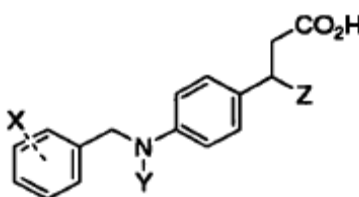
10 Ácido 3-{4-[(bifenil-3-ilmetil)-amino]-fenil}-hex-4-inoico (35). Se preparó el compuesto 35 a partir del compuesto 35.3 mediante hidrólisis con base y descarboxilación tal como se describió en el ejemplo 33. EM-ESI m/e: 368 (M-H). 1H -RMN (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 7,63-7,66 (2H, m); 7,51 (1H, m); 7,34-7,44 (6H, m); 7,05 (2H, d, J=10 Hz); 6,60 (2H, d, J=10 Hz); 4,33 (2H, s); 3,79-3,83 (1H, m); 2,44-2,53 (2H, m); 2,09 (1H, s); 1,74 (3H, s).

Ejemplo 36 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos según los métodos descritos en el ejemplo 35.

15

Tabla 13



Compuesto	X	Y	Z
36.1	3-Metoxilo	H	1-Propinilo
36.2	3-Metoxilo	3-Metoxi-bencilo	1-Propinilo
36.3	4-Fenilo	H	1-Propinilo
36.4	4-(2-Cianofenilo)	H	1-Propinilo

Ejemplo 37 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-(4-[(4-metoxifenil)metoxi]-fenil)-propanoico.

Esquema 37.1



5 Ácido (+/-)-3-(4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil)-propanoico (37). A una disolución con agitación en acetato de etilo (100 ml) de 5-[[4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (200 mg, 0,543 mmol) se le añadió EtOH (4 ml), seguido por NaBH₄ (62 mg, 1,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, se extinguió con agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml). Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. Se calentó una disolución de este sólido de color blanco en piridina-agua 3:1 (5 ml) a 100°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se puso en un baño de agua fría. Se añadió cuidadosamente HCl concentrado hasta pH~2. Se extrajo la suspensión resultante con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido blanquecino. La HPLC preparativa proporcionó el compuesto 37 como un sólido de color blanco. EM-ESI (neg.) m/e: 285,0 (M-1).

Ejemplo 38 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-(4-[(4-metoxifenil)metoxi]-fenil)-3-ciano-propanoico.

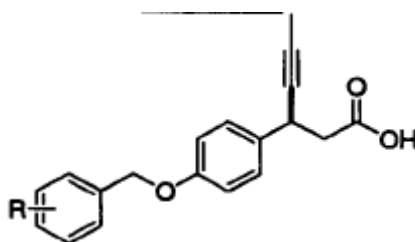


15 Ácido (+/-)-3-(4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil)-3-ciano-propanoico (38). A una disolución con agitación en DMF (10 ml) de 2-[4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]-acetonitrilo (500 mg, 1,97 mmol) se le añadió bromoacetato de etilo (330 µl, 2,96 mmol), seguido por K₂CO₃ (820 mg, 5,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua con hielo (100 ml), se filtró y se secó para dar un sólido de color blanco. Se agitaron 20 mg de este sólido de color blanco en THF/NaOH 1 N 1:1 en MeOH (4 ml) durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua (10 ml), se lavó con EtOAc (5 ml x 2). Se acidificó la fase acuosa con HCl 3 N hasta pH~2, se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. EM-ESI (neg.) m/e: 310,0 (M-1).

Ejemplo 39 (ejemplos de referencia con excepción del compuesto 39.4)

25 Se prepararon los siguientes compuestos mediante los métodos descritos en el ejemplo 15 usando el enantiómero con el tiempo de retención más corto de la resolución mediante HPLC quiral.

Tabla 14



Compuestos	R	Compuestos	R
15	2-CH ₃	39.4	4-(2-CN)Ph
39.1	3-CH ₃	39.5	3-CF ₃

39.2	3-CF ₃ O	39.6	4-Br
39.3	3-Cl	39.7	4-CH ₃ O

Ácido (3S)-3-[4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.1). EM-ESI (neg.) m/e: 307,1 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +21,26 (c0,188, DMF).

5 Ácido (3S)-3-[4-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.2). EM-ESI (neg.) m/e: 377,0 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +18,30 (c0,259, DMF).

Ácido (3S)-3-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.3). EM-ESI (neg.) m/e: 327,1 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +14,36 (c0,440, DMF).

Ácido (3S)-3-[4-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.4). EM-ESI (neg.) m/e: 394,1 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +16,07 (c0,331, DMF).

10 Ácido (3S)-3-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.5). EM-ESI (neg.) m/e: 361,1 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +12,80 (c0,285, DMF).

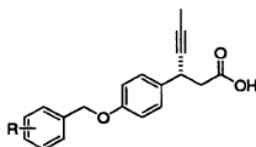
Ácido (3S)-3-[4-(4-bromobenciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.6). EM-ESI (neg.) m/e: 371,0, 373,0 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +19,19 (c0,238, DMF).

15 Ácido (3S)-3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (39.7). EM-ESI (neg.) m/e: 323,0 (M-H). $[\alpha]^{20}$: +23,30 (c0,329, DMF).

Ejemplo 40 (ejemplos de referencia con excepción del compuesto 40.3)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante los métodos descritos en el ejemplo 15 usando el enantiómero con el tiempo de retención más prolongado de la resolución mediante HPLC quiral.

Tabla 15



20

Compuestos	R	Compuestos	R
40.1	2-CH ₃	40.4	3-CF ₃
40.2	3-Cl	40.5	4-CH ₃ O
40.3	4-(2-CN)Ph		

Ácido (3R)-3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (40.1). ¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 7,45 (d, 1H, J=7,11 Hz); 7,37 (d, 2H, J=8,58 Hz); 7,26 (d, 1H, J=1,62 Hz); 7,22-7,27 (m, 2H); 7,00 (d, 2H, J=8,76 Hz); 5,11 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,33 (s, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,80 (d, 3H, J=2,44). EM-ESI (neg.) m/e: 307,1 (M-H). $[\alpha]^{20}$: -19,78 (c0,286, DMF).

25 Ácido (3R)-3-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (40.2). EM-ESI (neg.) m/e: 327,0 (M-H). $[\alpha]^{20}$: -20,50 (c0,158, DMF).

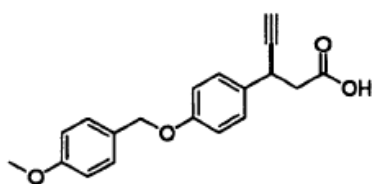
Ácido (3R)-3-[4-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (40.3). EM-ESI (neg.) m/e: 394,1 (M-H). $[\alpha]^{20}$: -25,04 (c0,143, DMF).

30 Ácido (3R)-3-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (40.4). EM-ESI (neg.) m/e: 361,0 (M-H). $[\alpha]^{20}$: -14,69 (c0,286, DMF).

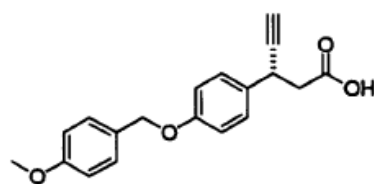
Ácido (3R)-3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico (40.5). EM-ESI (neg.) m/e: 323,0 (M-H). $[\alpha]^{20}$: -27,20 (c0,324, DMF).

Ejemplo 41 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante los métodos similares los del ejemplo 15.



41.1



41.2

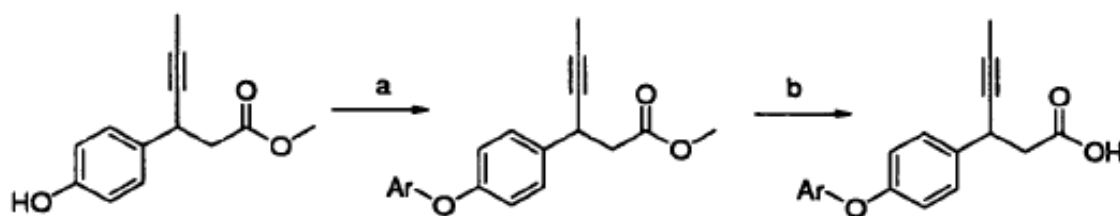
Ácido (3S)-3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-pent-4-inoico (41.1). EM-ESI (pos.) m/e: 333,1 (M+H). $[\alpha]^{20}$: +11,80 (c0,166, DMF).

5 Ácido (3R)-3-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-pent-4-inoico (41.2). EM-ESI (pos.) m/e: 333,1 (M+H). $[\alpha]^{20}$: -10,20 (c0,206, DMF).

Ejemplo 42

El esquema 42.1 presenta un procedimiento general para la preparación de compuestos de diaril éter.

Esquema 42.1



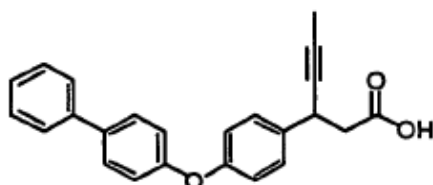
10 Esquema 42.1. a. $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{CuO}(\text{Ac})_2$, Et_3N , DCM, TM de 4A, t. a., 16 h; b. LiOH/THF , MeOH y agua, t. a., 2 h.

42.1

42.2

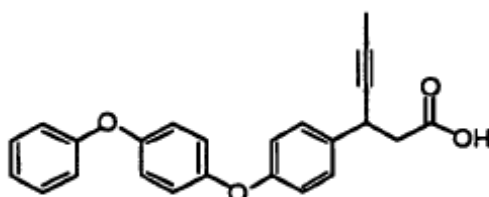
42.3

Procedimiento general para la preparación de compuestos de diaril éter: se carga un matraz con fenol (1,0 equiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,0 equiv.), ácido arilborónico (1,0-3,0 equiv.), tamices moleculares de 4 Å en polvo. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 produciendo una disolución aproximadamente 0,1 M en fenol y se añade Et_3N (5,0 equiv.).
 15 Tras la agitación de la mezcla de reacción heterogénea durante 16 h a 25°C en la atmósfera ambiental, se filtró la suspensión resultante y se aísla el diaril éter del filtrado orgánico mediante cromatografía ultrarrápida. Entonces se hidrolizó el éster resultante con LiOH (2,0 equiv.) en una mezcla 1:1:1 de MeOH, THF y agua durante 2 h a 25°C. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 y se concentró proporcionando el ácido puro.



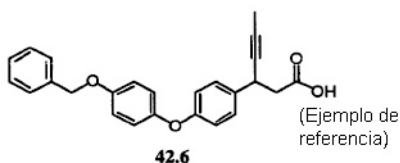
42.4

20 Ácido 3-[4-(bifenil-4-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico (42.4). EM-ESI m/e: 357,0 (M + H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (CDCl_3) δ 7,60-7,57 (4H, m); 7,46 (2H, dd, J=8,0, 8,0 Hz); 7,39 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,36 (1H, d, J=7,3 Hz); 7,09 (2H, d, J=8,6 Hz); 7,04 (2H, d, J=8,6 Hz); 4,2-4,1 (1H, m); 2,87 (1H, dd, J=15,8, 8,6 Hz); 2,77 (1H, dd, J=15,8, 6,7 Hz); 1,88 (3H, d, J=2,3 Hz).



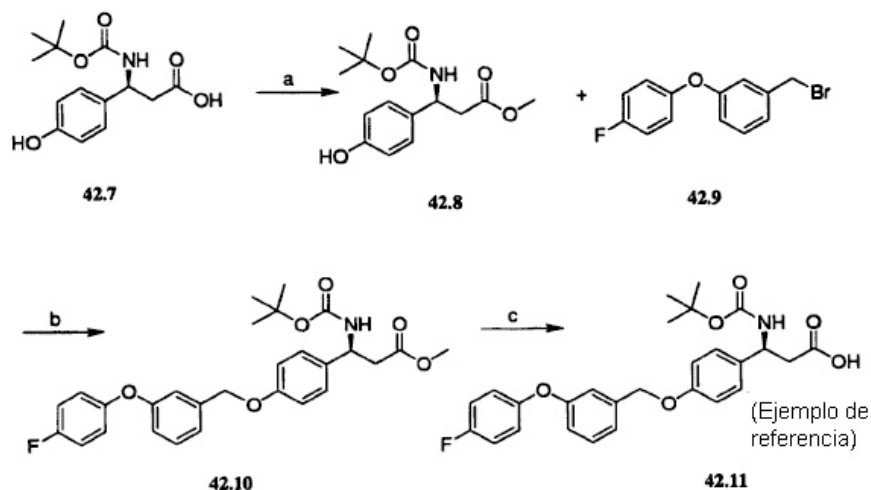
42.5

Ácido 3-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-fenil]-hex-4-inoico (42.5). EM-ESI m/e: 373,0 (M + H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (CDCl_3) δ 7,37-7,32 (5H, m); 7,12 (2H, dd, J=8,0, 8,0 Hz); 7,03 (2H, d, J=7,5 Hz); 7,02 (2H, s); 6,97 (2H, d, J=8,6 Hz); 4,1 (1H, m); 2,85 (1H, dd, J=15,8, 8,6 Hz); 2,75 (1H, dd, J=15,8, 6,7 Hz); 1,87 (3H, d, J=2,3 Hz).



- 5 Ácido 3-[4-(4-benzyloxy-fenoxi)-fenil]-hex-4-inoico (42.6). EM-ESI m/e: 387,0 (M + H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (CDCl_3) δ 7,47 (2H, d, J=7,2 Hz); 7,42 (2H, dd, J=7,5, 7,5 Hz); 7,37 (1H, d, J=7,3 Hz); 7,33 (2H, d, J=8,7 Hz); 6,98 (4H, s a); 6,93 (2H, d, J=9,7 Hz); 5,07 (2H, s); 4,10 (1H, m); 2,84 (1H, dd, J=15,7, 8,5 Hz); 2,75 (1H, dd, J=15,7, 6,7 Hz); 1,86 (3H, d, J=2,3 Hz).

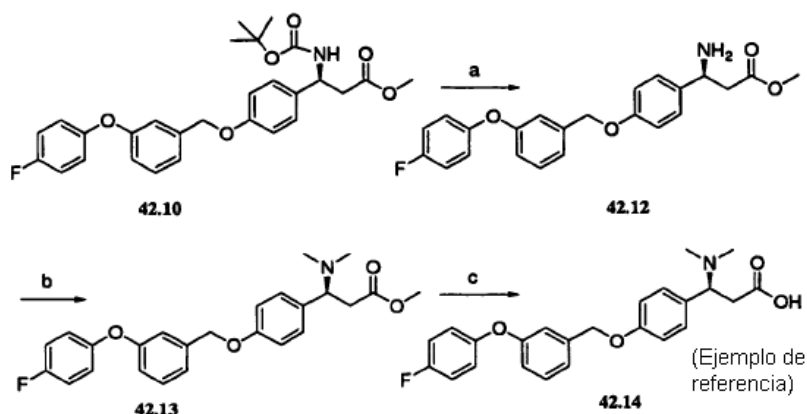
Esquema 42.2



- 10 Esquema 42.2. a. TMSCHN_2 , MeOH, benceno, t. a., 1 h; b. K_2CO_3 , DMF, t. a., durante la noche; c. LiOH/THF, MeOH y agua, t. a., 2 h.

- 15 Ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-{4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-benziloxi]-fenil}-propiónico (42.11). Se añadió lentamente ácido 3-boc-amino-3(4-hidroxifenil)-propanoico (42.7) (703 mg, 2,5 mmol) en 25 ml de MeOH/benceno (4:1) 2,5 ml de disolución 2 M de trimetilsilildiazometano en hexano a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se concentró a vacío proporcionando el éster metílico. EM-ESI m/e: 296,0 (M + H). A una disolución del éster metílico 42.8 (2,5 mmol) y bromuro de 4-fluorofenoxibencilo 42.9 (700 mg, 2,5 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche (14-16 h) a 25°C. Se diluyó la disolución con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc dos veces (20 ml). Se concentró la extracción orgánica y se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. EM-ESI m/e: 518,0 (M + Na). Se hidrolizó el éster metílico 42.10 (39 mg, 0,08 mmol) con LiOH (10 mg, 0,25 mmol) en unos 1,5 ml de mezcla 1:1:1 de MeOH, THF y agua durante 2 h a 25°C. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 y se concentró proporcionando el ácido puro (42.11). EM-ESI m/e: 504,0 (M + Na). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 8,5 (1H, s a); 7,34 (1H, dd, J=8,0, 8,0 Hz); 7,24 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,16 (1H, d, J=7,7 Hz); 7,07-6,98 (5H, m); 6,93 (2H, d, J=11,7 Hz); 6,92 (1H, d); 5,3 (1H, s a); 5,03 (2H, s); 3,0-2,8 (2H, m); 2,1-1,9 (1H, m); 1,44 (9H, s).
- 25

Esquema 42.3

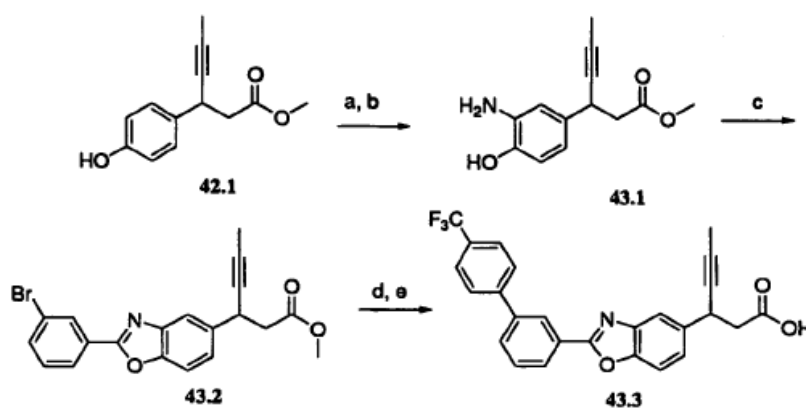


Esquema 42.3. a. TFA, DCM, t. a., 1 h; b. formaldehído, NaBH(OAc)₃, AcOH, DMF, t. a., durante la noche; c. LiOH/THF, MeOH y agua, t. a., 2 h.

5 Ácido 3-dimetilamino-3-4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-benciloxi]-fenil)-propiónico (42.14). Se trató el éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-benciloxi]-fenil)-propiónico (42.10) (1,0 g, 2 mmol) con 10 ml de disolución de TFA al 10% en CH₂Cl₂ a 25°C durante 1 h. Se concentró el disolvente a vacío proporcionando la amina libre (42.12). EM-ESI m/e: 418,0 (M + Na). Se trató la amina (60 mg, 0,15 mmol) con formaldehído en exceso (2 equiv.), NaBH(OAc)₃ (85 mg, 0,4 mmol) y una cantidad catalítica de AcOH en DMF durante la noche (14~16 h) a 25°C. Se purificó el producto mediante HPLC de fase inversa. EM-ESI m/e: 424,1 (M + H). Se hidrolizó el éster metílico con LiOH (19 mg, 0,45 mmol) en unos 3 ml de una mezcla 1:1:1 de MeOH, THF y agua durante 2 h a 25°C. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂ y se concentró proporcionando el ácido puro (42.14) (23 mg). EM-ESI m/e: 410,2 (M + H). ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 9,46 (1H, s a); 7,72 (1H, d, J=16,0 Hz); 7,51 (2H, d, J=8,7 Hz); 7,36 (1H, dd, J=8,0, 8,0 Hz); 7,17 (2H, d, J=7,0 Hz); 7,08-6,98 (5H, m); 6,94 (1H, d, J=8,2 Hz); 6,34 (1H, d, J=16,0 Hz); 5,10 (2H, s); 3,4-2,9 (2H, m); 2,73 (6H, s); 2,1-1,9 (1H, m).

15 Ejemplo 43 (ejemplo de referencia)

Esquema 43.1



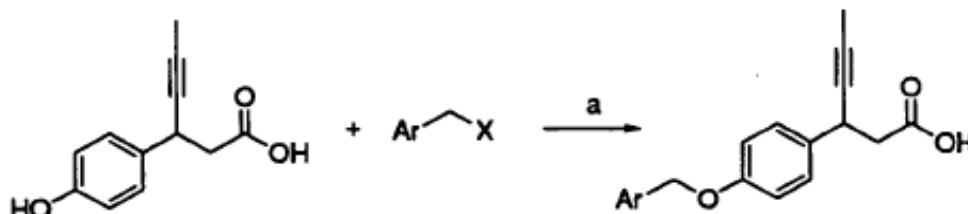
Esquema 43.1. a. HNO₃, HOAc, 80°C, 3 h; b. SnCl₂, EtOAc/EtOH, 70°C, 3 h; c. 3-bromobenzaldehído, DDQ, DMF, t. a., 2 h; d. ácido 4-trifluorometilbencenoborónico, Pd(PPh₃)₄, DME, Na₂CO₃, 80°C, 14 h; e. LiOH/THF, MeOH y agua, t. a., 2 h.

25 Ácido 3-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-benzooxazol-5-il]-hex-4-inoico (43.3). Se trató el éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,32 g, 6 mmol) con HNO₃ (0,30 ml, 7,2 mmol) en AcOH (10 ml) a 80°C durante 3 h. Se concentró el disolvente a vacío y se aisló el éster metílico del ácido 3-(3-nitro-4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (613 mg, 2,3 mmol) a partir de cromatografía ultrarrápida. EM-ESI m/e: 264,0 (M + H). Entonces se redujo el grupo nitro con SnCl₂ (2,62 g, 11,6 mmol) en EtOH (10 ml) y EtOAc (10 ml) a 70°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C, se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa proporcionando el éster metílico del ácido 3-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (174 mg, 0,74 mmol). EM-ESI m/e: 234,0 (M + H). Se trató el éster metílico del ácido 3-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (174 mg, 0,74 mmol) y 3-bromobenzaldehído (278 mg, 1,5 mmol) en DMF (3 ml) con DDQ (204 mg, 0,9 mmol) durante 2 h a 25°C. Se purificó el producto mediante HPLC de fase inversa. EM-ESI m/e: 398,0 (M + H). Se trató el éster metílico del ácido 3-[2-(3-bromo-fenil)-benzooxazol-5-il]-hex-4-inoico (19,6 mg, 0,05 mmol) y ácido trifluorofenilborónico (38 mg, 0,2 mmol) en DME (1 ml) y 0,2 ml de disolución

2 M de Na_2CO_3 acuoso con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 80°C durante 14 h. Se aisló el producto a partir de cromatografía ultrarrápida. EM-ESI m/e: 464,0 (M + H). Se hidrolizó el éster metílico (7,8 mg, 0,017 mmol) con LiOH (4 mg, 0,1 mmol) en un 1 ml de una mezcla 1:1:1 de MeOH, THF y agua durante 2 h a 25°C . Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 y se concentró proporcionando el ácido puro (7,6 mg). EM-ESI m/e: 450,1 (M + H). ^1H -RMN (500 MHz) (CDCl_3) δ 8,52 (1H, s); 8,30 (1H, d, J=7,8 Hz); 7,91 (1H, s); 7,83 (2H, d, J=8,2 Hz); 7,82 (1H, s); 7,78 (2H, dd, J=8,0, 8,0 Hz); 7,67 (1H, dd, J=7,8, 7,8 Hz); 7,58 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,46 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz); 4,29 (1H, m); 2,94 (1H, dd, J=15,8, 8,1 Hz); 2,84 (1H, dd, J=15,8, 6,9 Hz); 1,89 (3H, d, J=2,3 Hz).

Ejemplo 44 (ejemplo de referencia)

Esquema 44.1



10

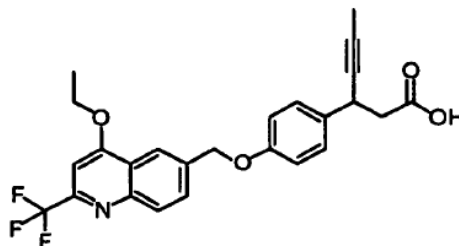
Esquema 44.1. a. NaOH, EtOH, agua, t. a., 3 h (X = Br, Cl).

44.1

44.2

Procedimiento general para la preparación de aril benzo éteres: se añadió ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico en EtOH (0,4 M) a una disolución de NaOH 1 N (3 equiv.) en agua a 25°C y se agitó durante 5 minutos a 70°C . Se añadió lentamente ArCH_2X (X = Br, Cl, 1 equiv.) en EtOH (0,2 M), se agitó durante 3 h a 70°C . Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se purificó a partir de HPLC de fase inversa.

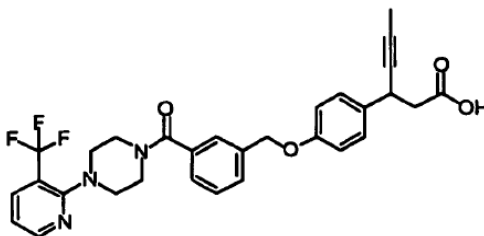
15



44.3

Ácido 3-[4-(4-etoxi-2-trifluorometil-quinolin-6-iltetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (44.3). EM-ESI m/e: 458,0 (M + H). ^1H -RMN (400 MHz) (DMSO-d_6) δ 12,6 (1H, s a); 8,31 (1H, s); 8,12 (1H, d, J=8,7 Hz); 7,95 (1H, dd, J=8,7, 1,3 Hz); 7,41 (1H, s); 7,31 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,03 (2H, d, J=8,5 Hz); 5,36 (2H, s); 4,47 (2H, q, J=8,0 Hz); 3,96 (1H, m); 2,62 (2H, d, J=7,6 Hz); 1,79 (3H, d, J=1,9 Hz); 1,21 (3H, t, J=8,0 Hz).

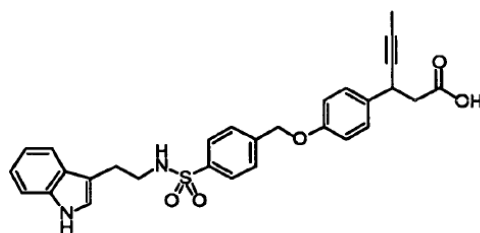
20



44.4

Ácido 3-[4-(3-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-benciloxi)-fenil]-hex-4-inoico. EM-ESI m/e: 552,0 (M + H). ^1H -RMN (400 MHz) (DMSO-d_6) δ 12,5 (1H, s a); 8,57 (1H, d, J=3,5 Hz); 8,12 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Hz); 7,56- 7,48 (3H, m); 7,41 (1H, d, J=7,5 Hz); 7,30-7,25 (3H, m); 6,98 (2H, d, J=8,7 Hz); 5,16 (2H, s); 3,95 (1H, m); 3,2 (4H, m); 2,60 (2H, d, J=7,6 Hz); 2,52 (4H, m); 1,77 (3H, d, J=2,4 Hz).

25



44.5

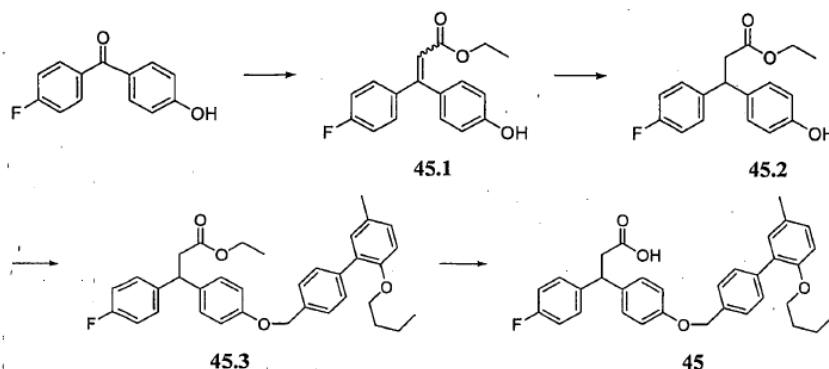
5 Ácido 3-(4-(4-[2-(1H-indol-3-yl)-etilsulfamoil]-benciloxi)-fenil)-hex-4-inoico. EM-ESI m/e: 517,2 (M + H). ¹H-RMN (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,5 (1H, s a); 10,82 (1H, s); 7,83 (2H, d, J=8,3 Hz); 7,77 (1H, dd, J=7,8,7,8 Hz); 7,39 9 (1H, d, J=8,0 Hz); 7,32 (1H, d, J=8,0 Hz); 7,29 (2H, d, J=8,7 Hz); 7,13 (1H, d, J=2,2 Hz); 7,06 (1H, dd, J=7,0, 8,0 Hz); 6,97 (2H, d, J=8,7 Hz); 5,19 (2H, s); 3,95 (1H, m); 3,02 (2H, t, J=7,6 Hz); 2,81 (2H, t, J=7,6 Hz); 2,61 (2H, d, J=8,0 Hz); 1,78 (3H, d, J=2,4 Hz).

Ejemplo 45 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (45).

10

Esquema 45.1



15

3-(4-Fluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-acrilato de etilo (45.1). Se añadió una disolución de hexametildisilazida de litio (23,1 ml, 1 M en THF) a una disolución con agitación de (trimetilsilil)acetato de etilo (2,53 ml, 13,9 mmol) en THF (15 ml) en 10 min. a -78°C. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a esta temperatura durante 20 min. Se añadió lentamente una disolución de (4-fluorofenil)-(4-hidroxifenil)-metanona (2 g, 9,2 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción. Se llevó la mezcla de reacción a 0°C en 5 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo en acetato de etilo y se lavó con disolución diluida de cloruro de amonio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando 45.1 como un aceite (1,405 g).

20

Éster etílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (45.2). Se agitó una disolución de 45.1 (385 mg) en etanol (12 ml) y acetato de etilo (10 ml) con Pd al 10%-C (50 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró proporcionando 45.2 (350 mg).

25

Éster etílico del ácido 3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (45.3). Se agitó una mezcla de 45.2 (48 mg, 0,166 mmol), 4'-bromometil-2-butoxi-5-metil-bifenilo (67 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (81 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con HCl diluido, se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se sometió el residuo obtenido tras concentración a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice obteniendo 45.3 (71 mg).

30

Ácido (+/-)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (45). Se agitó una mezcla de 45.3 (56 mg, 0,1 mmol) y disolución de NaOH_(ac) 2 N (0,31 ml, 0,62 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se trató con HCl diluido, y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y se concentró produciendo un producto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 45 (40 mg). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm), δ 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,9 (t, 2H), 4,5 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,8-7,5 (m, 15H). EM-ESI (neg.) m/e: 511,0 (M-H).

35

Ejemplo 46 (ejemplo de referencia)

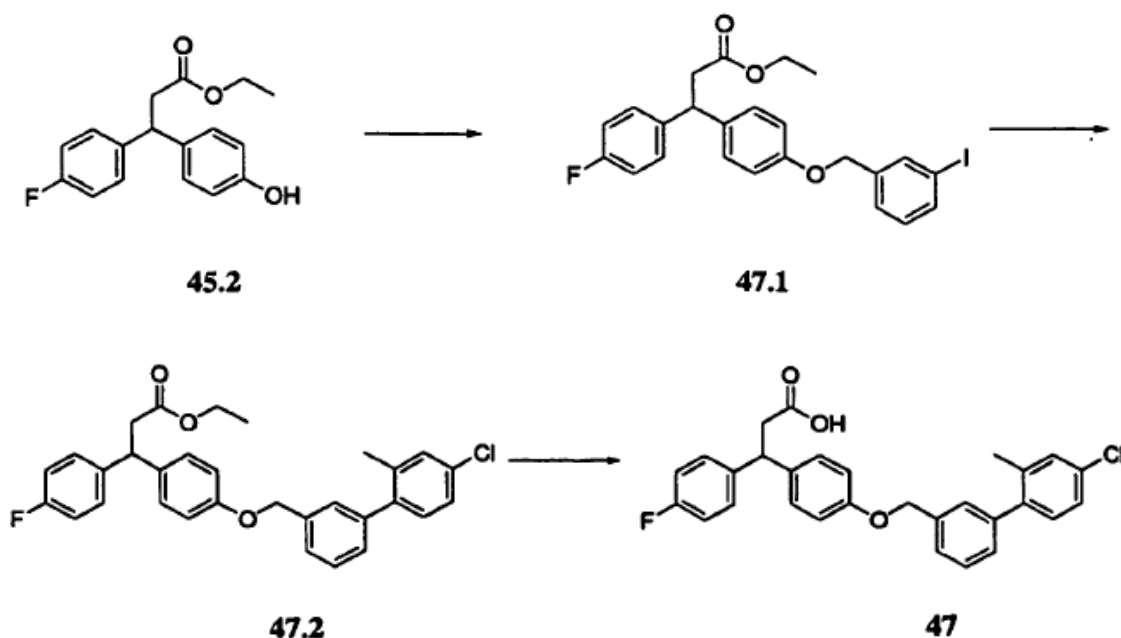
Se prepararon los siguientes compuestos según métodos análogos a los descritos en el ejemplo 45: ácido 3-(4-fluorofenil)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (46.1), ácido 3-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (46.2) y ácido 3-(4-fluorofenil)-3-[4-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etoxi]-fenil]-propiónico (46.3).

- 5 Partiendo de (4-hidroxifenil)-fenil-metanona, se prepararon los siguientes compuestos según métodos análogos a los descritos en el ejemplo 45: ácido 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-3-fenil-propiónico (46.4), ácido 3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-fenil-propiónico (46.5), ácido 3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-fenil-propiónico (46.6), ácido 3-fenil-3-[4-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etoxi]-fenil]-propiónico (46.7), ácido 3-[4-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-fenil-propiónico (46.8) y ácido 3-fenil-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (46.9).
- 10 Partiendo de (4-hidroxifenil)-piridin-4-il-metanona, se prepararon los siguientes compuestos según métodos análogos a los descritos en el ejemplo 45: ácido 3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-piridin-4-il-propiónico (46.10) y ácido 3-piridin-4-il-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (46.11).

Ejemplo 47 (ejemplo de referencia)

- 15 Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-(4-[3-(4-cloro-2-metilfenil)benciloxi]fenil)-3-(4-fluorofenil)-propanoico (47).

Esquema 47.1



- 20 3-(4-(3-Yodobenciloxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (47.1). Se añadieron sucesivamente Cs₂CO₃ (4,89 g, 15 mmol) y 1-(bromometil)-3-yodobenceno (4,45 g, 15 mmol) a una disolución en DMF seca (20 ml) de 45.2 (2,88 g, 10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 47.1 como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 505,0 (M+H).

- 25 3-(4-Fluorofenil)-propanoato de 3-(4-[3-(4-cloro-2-metilfenil)benciloxi]fenilo) (47.2). Se añadieron sucesivamente CsF (96 mg, 0,6 mmol), ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico (102 mg, 0,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,06 mmol) a una disolución en 1,2-dimetoxietano seco (DME, 2 ml) de 47.1 (108 mg, 0,2 mmol) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se eliminó el disolvente bajo flujo de nitrógeno y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (2 ml) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo el compuesto 47.2 como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e 503,0 (M+H).

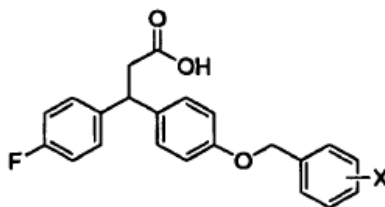
- 35 Ácido (+/-)-3-(4-[3-(4-cloro-2-metilfenil)fenil]-metoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-propanoico (47). Se añadió LiOH (48 mg, 2 mmol) a la disolución en THF-H₂O (1/1, 4 ml) del compuesto 47.2 (104 mg, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl_(ac) 1 N para acidificar la mezcla hasta pH 3 a 0°C. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml x 2), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniendo el compuesto 47 (82 mg) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H), 3,05 (dd, J=7,8, 1,1 Hz, 2H), 4,49 (t, J=8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,92-7,43 (m,

12H). EM-ESI (neg.) m/e 473,0 (M-H).

Ejemplo 48 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos según los métodos descritos en el ejemplo 47.

Tabla 16



5

Compuesto	X
48.1	4-yodo
48.2	3-yodo
48.3	4-(3-benciloxifenilo)
48.4	4-(3-butoxifenilo)
48.5	4-(5-etoxi-2-fluorofenilo)
48.6	4-(2-etoxi-6-fluorofenilo)
48.7	4-(2-butoxi-5-fluorofenilo)
48.8	4-(3-isopropoxifenilo)
48.9	4-(2-fluoro-5-propoxifenilo)
48.10	4-(4-cloro-2-metilfenilo)
48.11	4-(4-metoxi-2-metilfenilo)
48.12	4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilo)
48.13	4-(2,4,6-trimetilfenilo)
48.14	4-(4-cloro-2-etoxifenilo)
48.15	4-(4-fluoro-2-etoxifenilo)
48.16	4-(2-isopropoxifenilo)
48.17	3-(2,5-dimetilfenilo)
48.18	3-(3-benciloxifenilo)
48.19	3-(5-etoxi-2-fluorofenilo)
48.20	3-(4-cloro-2-metilfenilo)
48.21	3-(2-etoxi-5-metilfenilo)
48.22	3-(4-cloro-2-etoxifenilo)
48.23	3-(2-butoxi-5-metilfenilo)
48.24	3-(2-butoxi-5-fluorofenilo)
48.25	3-(4-etoxifenilo)
48.26	3-(5-fluoro-2-metoxifenilo)

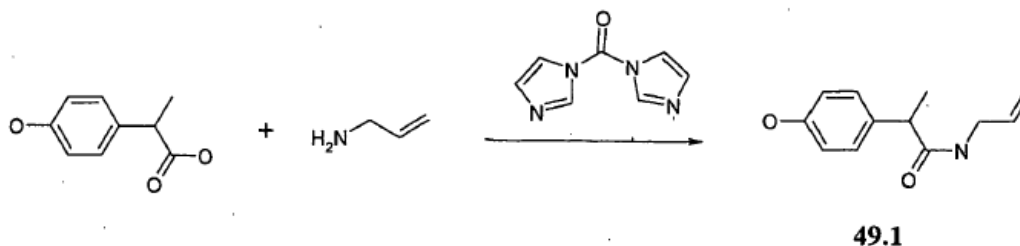
48.27	3-(3-isopropoxifenilo)
-------	------------------------

Ejemplo 49 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)benciloxi)fenil)-4-(dietilamino)-3-metil-4-oxobutanoico.

5

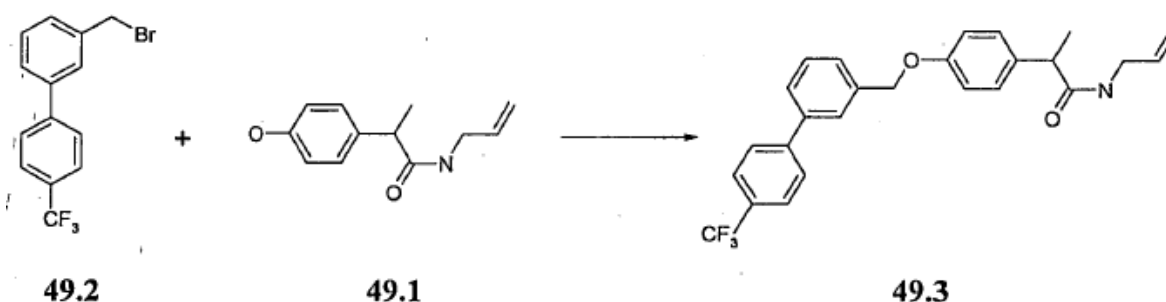
Esquema 49.1



10

N-Alil-2-(4-hidroxifenil)propanamida (49.1). Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (22,65 g, 140 mmol) a ácido 2-(4-hidroxifenil)propiónico (21 g, 127 mmol) disponible comercialmente en THF (100 ml). Se observó calentamiento suave y desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla resultante durante 3 h. Se añadieron gota a gota allamina (10,9 g, 190,5 mmol) y Et₃N (19,2 ml, 190,5 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (200 ml) y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (elución con acetato de etilo). Se obtuvo el fenol 49.1 como un sólido de color blanco. EM-ESI m/e: 206 (M-H).

Esquema 49.2

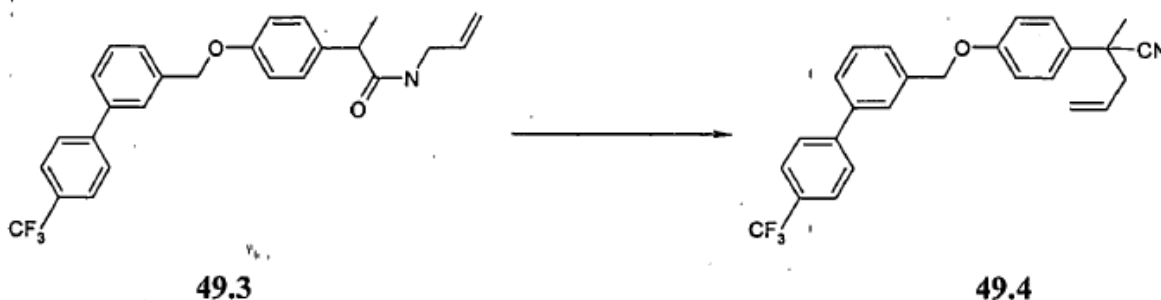


15

2-(4-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)benciloxi)fenil)-N-alilpropanamida (49.3). Se añadió Cs₂CO₃ (23,1 g, 71 mmol) a una mezcla del compuesto 49.2 (20,33 g, 64,5 mmol) y el fenol 49.1 (13,23 g 64,5 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (500 ml). Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (75 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (acetona al 10% en diclorometano) produciendo 15,9 g de 49.3. EM-ESI m/e: 440 (M-H).

20

Esquema 49.3

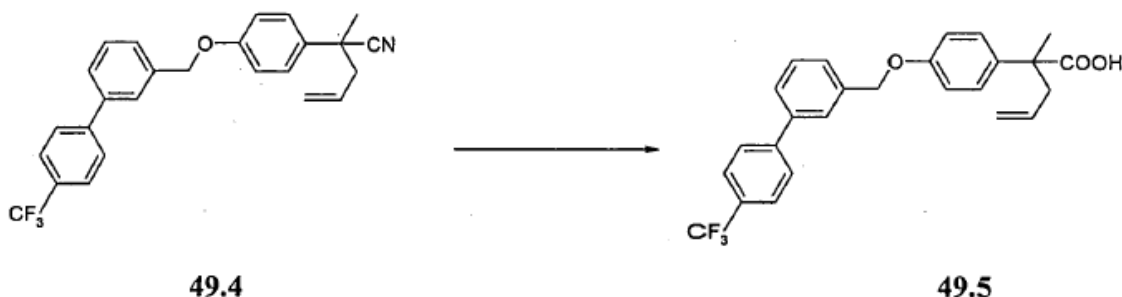


25

2-(4-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)benciloxi)fenil)-2-metilpent-4-en-nitrilo (49.4). Se llevó a cabo la reacción de 3-aza-Claisen según el método de Walters *et al.* (1991) Tetrahedron Lett. 2: 179-182. Se disolvieron la amida 49.3 (15,9 g, 36,2 mmol) y PPh₃ (21 g, 80 mmol) en diclorometano anhidro (160 ml). Se añadieron gota a gota Et₃N (12 g,

119,5 mmol) y CCl_4 (18,4 g, 119,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con salmuera saturada (250 ml). Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 2 5% en hexanos) produciendo 12,3 g de 49.4. ^1H -RMN (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,73 (4H, s); 7,70 (1H, s); 7,61-7,51 (3H, m); 7,41 (2H, d, $J=8,9$ Hz); 7,05 (2H, d, $J=8,9$ Hz); 5,76-5,72 (1H, m); 5,21-5,17 (4H, m); 2,71-2,59 (2H, m); 1,72 (3H, s).

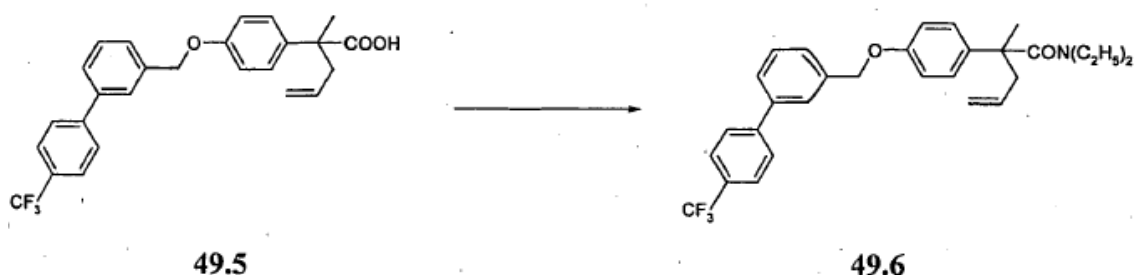
Esquema 49.4



10 Ácido 2-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)benziloxi)fenil)-2-metilpent-4-enoico (49.5). Se añadió 49.4 a una mezcla de etilenglicol (8 ml), H_2O (0,25 ml) y KOH (750 mg). Se calentó la mezcla resultante hasta 190°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml x 3). Se combinaron los extractos, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (acetona al 10% en diclorometano) produciendo 632 mg de 49.5. EM-ESI m/e: 441 (M-H).

15

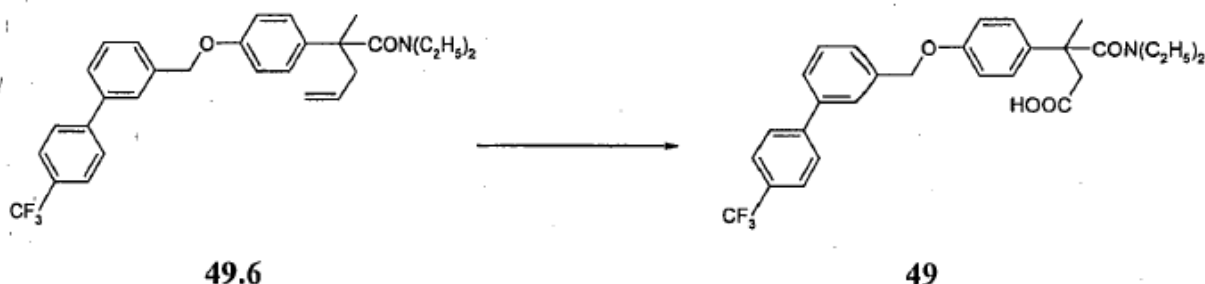
Esquema 49.5



20 2-(4-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)benziloxi)fenil)-N,N-dietil-2-metilpent-4-enamida (49.6). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (57,7 mg, 0,45 mmol) a 49.5 (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml). Se sometió la mezcla resultante a reflujo en un tubo sellado a 50°C durante la noche. Se eliminó el diclorometano bajo una corriente de N_2 . Se añadió gota a gota éter anhidro (2 ml), seguido por dietilamina (50 mg, 0,69 mmol) y Et_3N (70 mg, 0,69 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25% en hexanos). Se obtuvieron 82 mg de 49.6. EM-ESI m/e: 496 (M-H). ^1H -RMN (500 MHz) (CDCl_3) δ 7,72 (4H, s); 7,69 (1H, s); 7,6-7,5 (3H, m); 7,14 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,05 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 5,7-5,6 (1H, m); 5,15 (2H, s); 5,03-5 (2H, m); 3,5-3,2 (2H, m); 3,0-2,9 (2H, m); 2,74-2,64 (2H, m); 1,62 (3H, s); 1,13 (3H, s); 0,72 (3H, s).

25

Esquema 49.6



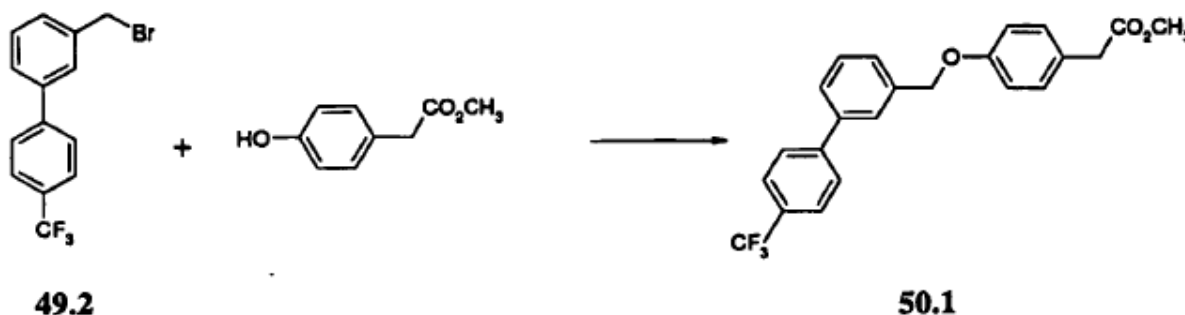
Ácido (+/-)-3-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)benziloxi)fenil)-4-(dietilamino)-3-metil-4-oxobutanoico (49). Se llevó a cabo la reacción de oxidación según el método de Henry *et al.* (1993) J. Org. Chem. 58: 4745. Se añadió una cantidad

catalítica de OsO₄ a una disolución de 49.6 (50 mg, 0,1 mmol) en acetona (4 ml), seguido por un exceso de reactivo de Jones (0,25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (2 ml), y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 ml x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se eliminaron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante en HPLC de fase inversa. EM-ESI m/e: 514 (M-H).

Ejemplo 50 (ejemplo de referencia)

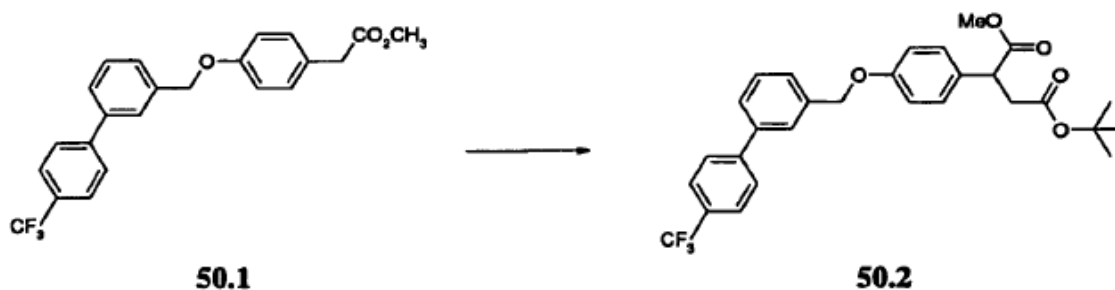
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-{4-[4'-(1,1-difluoro-etil)-bifenil-3-ilmetoxi]-fenil}-N,N-dimetil-succinámico.

Esquema 50.1



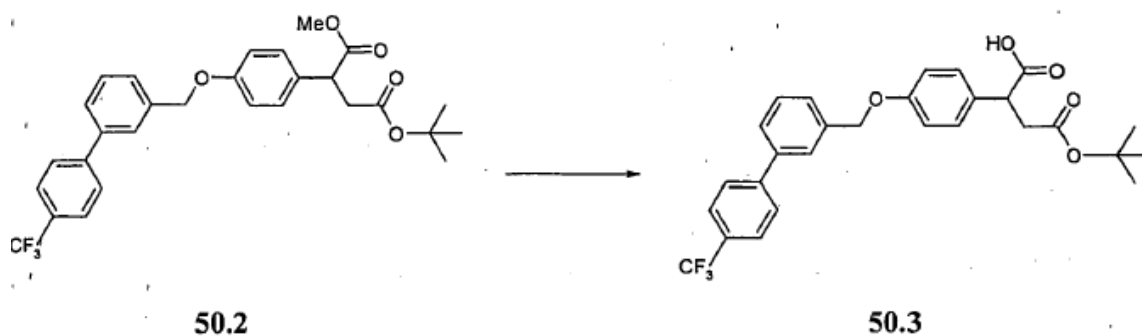
Éster metílico del ácido [4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-acético (50.1). Se añadió el compuesto 49.2 (15,8 g, 50,1 mmol) a 4-hidroxifenilacetato de metilo (8,3 g 50 mmol) en DMF (30 ml), seguido por Cs₂CO₃ (17,9 g, 55 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (300 ml). Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (50 ml x 3). Se enjuagó la fase orgánica combinada con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se usó el producto (16,3 g) en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 423 (M+Na).

Esquema 50.2



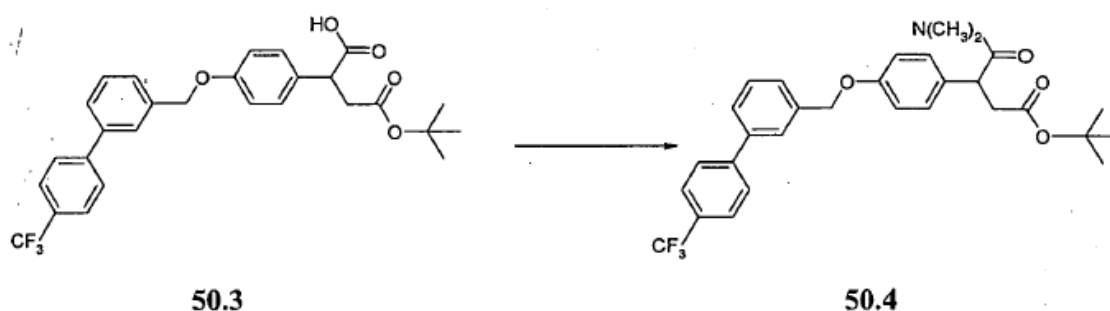
25 Éster 1-metílico y éster terc-butílico del ácido 2-{4-[4'-(1,1-difluoro-etil)-bifenil-3-ilmetoxi]-fenil}-succínico (50.2). Se añadió gota a gota el compuesto 50.1 (4 g, 10 mmol) en THF (12 ml) a LDA en THF (1 M, 12 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min. antes de añadirse bromoacetato de terc-butilo (2,15 g, 11 mmol) en THF (2 ml) a lo largo de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -78°C y se dejó calentar lentamente hasta 0°C. Se extinguió la reacción con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (25 ml x 3). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50% en hexanos) produciendo 3,3 g de 50.2. EM-ESI (pos.) m/e: 537 (M+Na). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,72 (4H, s); 7,68 (1H, s); 7,58-7,49 (3H, m); 7,25-7,24 (2H, m); 6,98-6,97 (2H, m); 5,14 (2H, s), 4,04-4,0 (1H, m); 3,7 (3H, s); 3,1 (1H, m); 2,63 (1H, m); 1,42 (9H, s).

Esquema 50.3



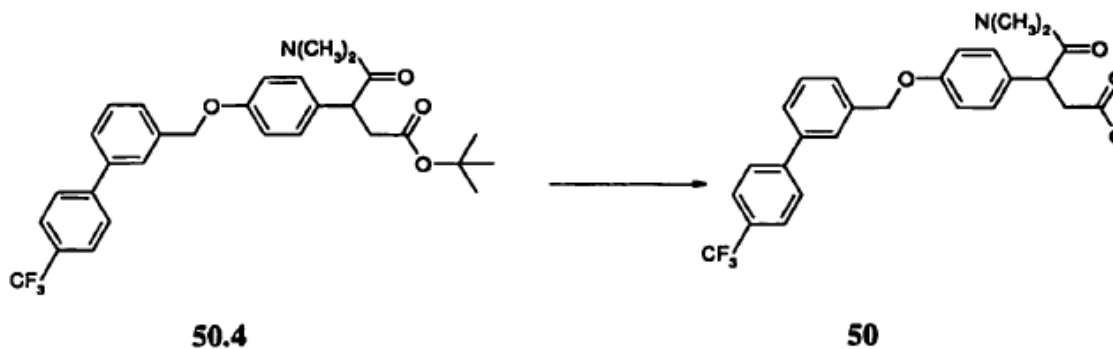
Éster 4-terc-butílico del ácido 2-{4-[4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi]-fenil}-succínico (50.3). Se añadió hidróxido de litio (121 mg, 5 mmol) a una disolución de 50.2 en MeOH/THF/H₂O (1:1:1, 90 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml x 3). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50% en hexanos) produciendo el ácido 50.3 (860 mg). EM-ESI (pos.) m/e: 523 (M+Na). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,72 (4H, s); 7,67 (1H, s); 7,59-7,47 (3H, m); 7,29-7,25 (2H, m); 6,98-6,97 (2H, m); 5,14 (2H, s); 4,04-4,0 (1H, m); 3,1-3,053 (1H, m); 2,64-2,60 (1H, m); 1,4 (9H, s).

Esquema 50.4



Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi]-fenil}-N,N-dimetil-succinámico (50.4). Se trató una disolución del compuesto 50.3 (50 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (2 ml) con 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,11 mmol) y EDC (21 mg, 0,11 mmol) secuencialmente. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h. antes de añadirse gota a gota dimetilamina (9 mg, 0,2 mmol). Se extinguió la reacción 30 min. después con agua (5 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (2 ml x 3). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida produciendo la amida 50,4 (48 mg). Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 527 (M⁺).

Esquema 50.5

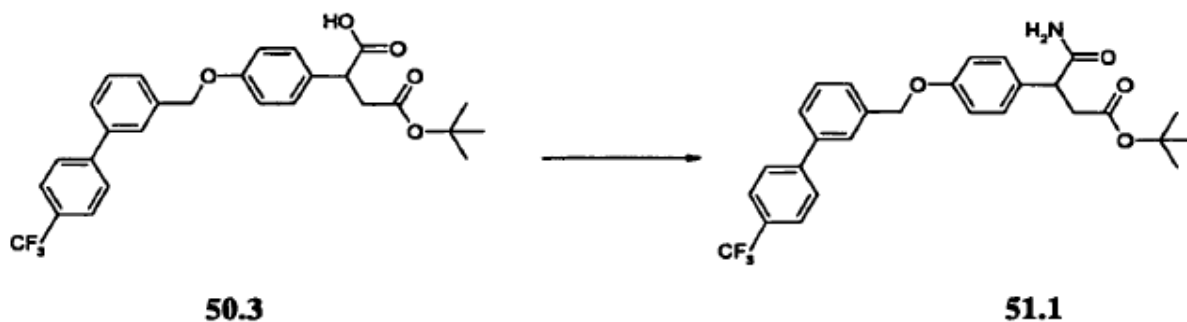


Ácido (+/-)-3-{4-[4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi]-fenil}-N,N-dimetil-succinámico (50). Se disolvió el éster 50.4 (48 mg, 0,09 mmol) en una disolución en diclorometano/TFA (3:1,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en HPLC de fase inversa produciendo el ácido 50 (30 mg). EM-ESI (pos.) m/e: 472 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,72 (4H, s); 7,67 (1H, s); 7,59-7,28 (3H, m); 7,2 (2H, d, J=8,6 Hz); 7,0 (2H, d, J=8,6 Hz); 5,13 (2H, s); 4,24-4,21 (1H, m); 3,20-3,13 (1H, m); 3,0 (3H, s); 2,95 (3H, s); 2,76-2,71 (1H, m).

Ejemplo 51 (ejemplo de referencia)

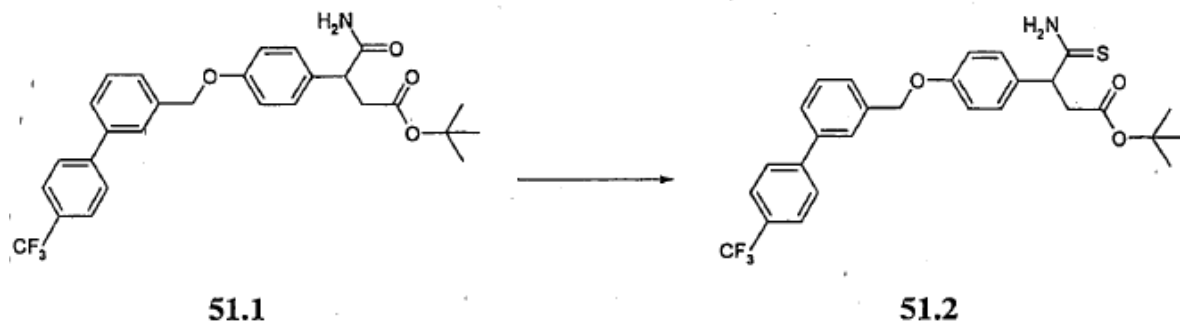
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-(4-metil-tiazol-2-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico.

Esquema 51.1



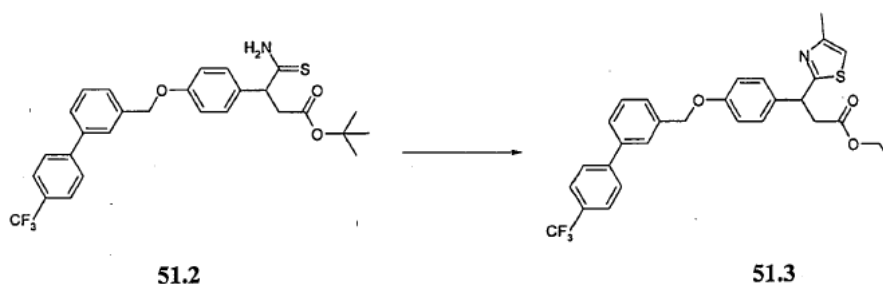
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-succinámico (51.1). Se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (225 mg, 1,65 mmol) y EDC (315 mg, 1,65 mmol) al compuesto 50.3 (750 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (25 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h antes de añadirse gota a gota hidróxido de amonio (al 25% en agua, 630 mg, 4,5 mmol). Se extinguió la reacción tras 30 min. con agua (10 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml x 3). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50% en hexanos) produciendo 51.1 (720 mg) como un sólido de color blanco. EM-ESI (pos.) m/e: 500 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,72 (4H, s); 7,68 (1H, s); 7,57-7,48 (3H, m); 7,29-7,25 (2H, m); 7,0-6,97 (2H, d, J=6, 8 Hz); 5,14 (2H, s); 3,91-3,88 (1H, m); 3,19-3,13 (1H, m); 2,60-2,55 (1H, m); 1,4 (9H, s).

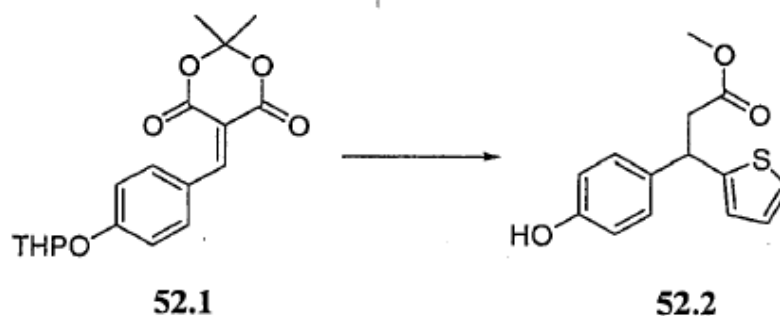
Esquema 51.2



Éster terc-butílico del ácido 3-tiocarbamoil-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (51.2). Se añadió reactivo de Lawesson (81 mg, 0,2 mmol) a una disolución del compuesto 51.1 (50 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h. Se extinguió la reacción con agua (5 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (3 ml x 3). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50% en hexanos) produciendo el compuesto 51.2 (40 mg) como una película transparente. EM-ESI (pos.) m/e: 516 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,72 (4H, s); 7,67 (1H, s); 7,51-7,48 (3H, m); 7,31-7,28 (2H, m); 7,0-6,97 (2H, m); 5,14 (2H, s); 4,25-4,22 (1H, m); 3,51-3,46 (1H, m); 2,78-2,72 (1H, m); 1,38 (9H, s).

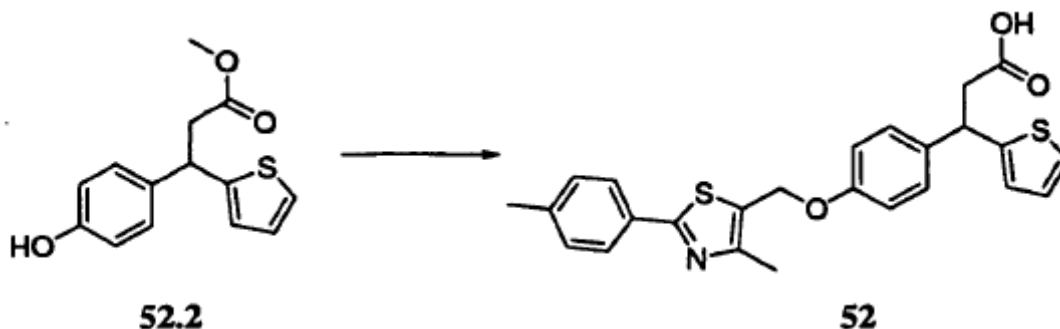
Esquema 51.3





(+/-)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(tiofen-2-il)propanoato de metilo (52.2). Se equipó un matraz de 500 ml con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, salida de nitrógeno y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto 52.1 (5,00 g, 15,1 mmol) al matraz junto con THF anhidro (150 ml). Tras una purga con nitrógeno durante 30 min., se añadió una disolución de bromuro de tiofen-2-il-magnesio en THF (1 M, 18,1 ml) mediante cánula. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h y se extinguió con NH₄Cl acuoso (1 M, 100 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH ~2 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera y se concentró. Se disolvió el residuo en 100 ml de DMF-agua 10:1 y se calentó hasta 100°C durante 8 h. Se enfrió la reacción y se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo en MeOH (200 ml) y se añadieron 5 gotas de H₂SO₄ conc. y se sometió la disolución a reflujo durante 24 h. Se concentró la disolución para dar un residuo en un evaporador rotatorio y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexanos como eluyente. Se combinaron las fracciones y se concentraron proporcionando 2,69 g (10,3 mmol) de 52.2 como un aceite viscoso.

Esquema 52.3

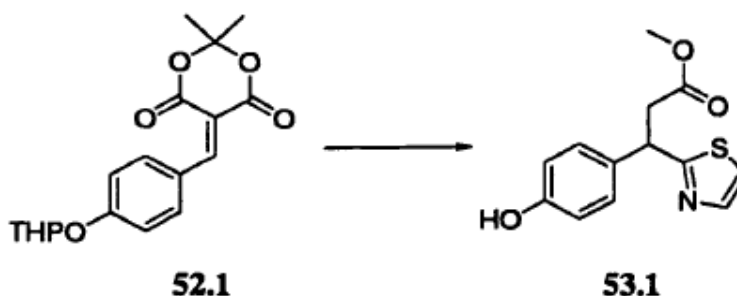


Ácido (+/-)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)-3-tiofen-2-il)propanoico (52). Se disolvieron cloruro de tiazol 3.1 (108 mg, 0,457 mmol) y el fenol 52.2 (100 mg, 0,381 mmol) en DMF (1 ml) y se trataron con Cs₂CO₃ (371 mg, 1,14 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 16 h se diluyó con agua (15 ml) y cloruro de metileno (15 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al del 33% al 66% en hexanos). Se disolvió el concentrado de eluyente que contenía el compuesto deseado en una disolución de THF/MeOH/LiOH_(ac.) 2 N (1:1:1) (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 min., y se vertió la disolución en HCl_(ac.) 0,65 N (2 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Tras la filtración y el secado, se obtuvieron 156 mg (0,323 mmol) del ácido carboxílico 52. ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,23-7,30 (m, 5H), 6,89-6,97 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,58 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,02 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 53 (ejemplo de referencia)

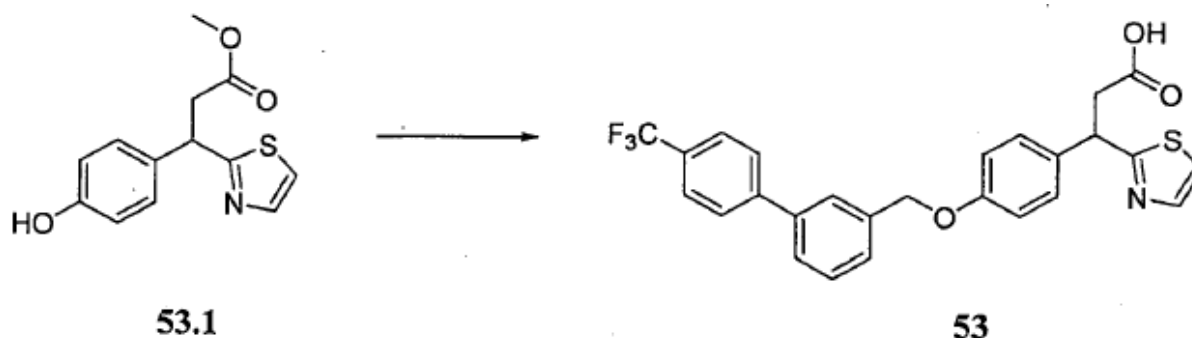
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(tiazol-2-il)propiónico.

Esquema 53.1



(+/-)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(tiazol-2-il) propanoato de metilo (53.1). Se equipó un matraz de 500 ml con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, salida de nitrógeno y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto 52.1 (5,00 g, 15,1 mmol) al matraz junto con THF anhidro (150 ml). Tras una purga con nitrógeno durante 30 min., se añadió una disolución de bromuro de tiozol-2-il-magnesio en THF (1 M, 18,1 ml) mediante cánula. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h, se extinguió con NH₄Cl acuoso (1 M, 100 ml) se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH ~2 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera y se concentró. Se disolvió el residuo en 100 ml de DMF-agua 10:1 y se calentó hasta 100°C durante 8 h. Se enfrió la reacción y se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo en MeOH (200 ml) y se añadieron 5 gotas de H₂SO₄ conc. y se sometió la disolución a reflujo durante 24 h. Se concentró la disolución para dar un residuo en un evaporador rotatorio y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 50%/hexanos como eluyente. Se combinaron las fracciones y se concentraron proporcionando 1,90 g (7,25 mmol) de 53.1 como un aceite viscoso.

Esquema 53.2

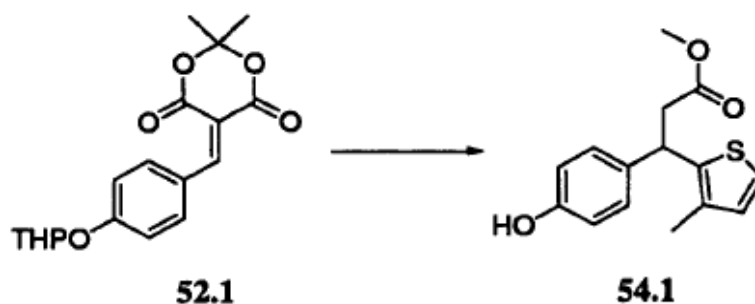


Ácido (+/-)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(tiazol-2-il)-propiónico (53). Se disolvieron cloruro de bencilo 2.3 (123 mg, 0,456 mmol) y el fenol 53.1 (100 mg, 0,380 mmol) en acetona (1 ml) y se trataron con Cs₂CO₃ (371 mg, 1,14 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 16 h, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 30% al 70% en hexanos). Se concentró el eluyente que contenía el compuesto deseado y se disolvió en una disolución de THF/MeOH/LiOH_(ac.) 2 N 1:1:1 (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 min., y se vertió la disolución en HCl_(ac.) 0,65 N (2 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Tras filtración y secado, se obtuvieron 150 mg (0,311 mmol) del ácido carboxílico 53. ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,47-7,77 (m, 9H), 7,24-7,27 (m, 3H), 6,99-7,00 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (dd, 1 H, J=6,8, 4,4 Hz), 3,47 (dd, 1 H, J=12,8, 6,8 Hz), 3,09 (dd, 1H, J=12,8, 4,4 Hz).

Ejemplo 54 (ejemplo de referencia)

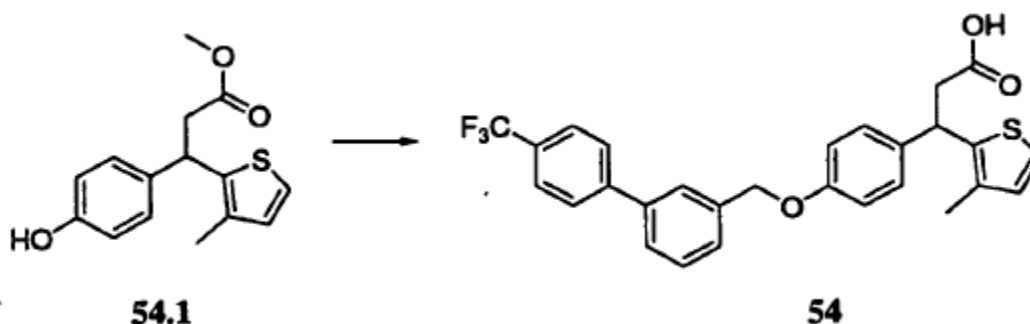
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(3-metil-tiofen-2-il)-propiónico.

Esquema 54.1



(+/-)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(3-metiltiofen-2-il)propanoato de metilo (54.1). Se equipó un matraz de 500 ml con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, salida de nitrógeno y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto 52.1 (5,00 g, 15,1 mmol) al matraz junto con THF anhidro (150 ml). Tras una purga con nitrógeno durante 30 min., se añadió una disolución de bromuro de 3-metiltiofen-2-il-magnesio en THF (1 M, 18,1 ml) mediante cánula. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h, se extinguió con NH_4Cl acuoso (1 M, 100 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH ~2 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera y se concentró. Se disolvió el residuo en 100 ml de DMF-agua 10:1 y se calentó hasta 100°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con 500 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo en MeOH (200 ml) y se añadieron 5 gotas de H_2SO_4 conc. y se sometió la disolución a reflujo durante 24 h. Se concentró la disolución para dar un residuo en un evaporador rotatorio y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexanos como eluyente. Se combinaron las fracciones y se concentró proporcionando 2,33 g (7,25 mmol) de 54.1 como un aceite viscoso.

Esquema 54.2



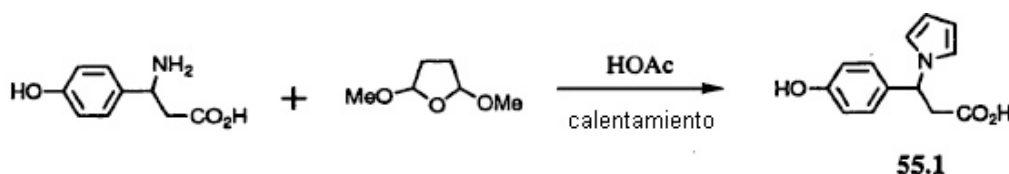
Ácido (+/-)-3-[4(4-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(3-metiltiofen-2-il)-propiónico (54). Se disolvieron cloruro de bencilo 2.3 (113 mg, 0,434 mmol) y el fenol 54.1 (100 mg, 0,362 mmol) en acetona (1 ml) y se trataron con Cs_2CO_3 (371 mg, 1,14 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 16 h, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo a del 30% al 60% en hexanos). Se concentró el eluyente que contenía el compuesto deseado y se disolvió en una disolución de THF/MeOH/ $\text{LiOH}_{(\text{ac.})}$ 2 N (1:1:1) (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 min., se vertió la disolución en $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 0,65 N (2 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . Tras filtración y secado, se obtuvieron 154 mg (0,311 mmol) del ácido carboxílico 54. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,43-7,70 (m, 8H), 7,21 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=5,0 Hz), 6,92 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,76 (d, 1H, 5,0 Hz), 5,09 (s, 2H), 4,74 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,05 (d, 2H, J=7,8 Hz), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 55 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de 3-(4-hidroxifenil)-3-(1H-pirrol-1-il)propanoato de metilo.

30

Esquema 55.1



- 5 Ácido 3-(4-hidroxifenil)-3-(1H-pirrol-1-il)propanoico (55.1). Se añadió 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (8,5 mmol) a 100°C a una mezcla de ácido 3-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico (7,7 mmol) y acetato de sodio (46 mmol) en ácido acético (34 ml). Tras la agitación durante 1 h, se eliminó a presión reducida el ácido acético. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (300 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para dar el compuesto 55.1. CL-EM (neg.) m/e: 230,2 (M-H).

Esquema 55.2

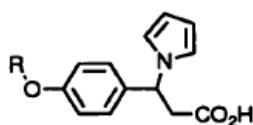


- 10 (+/-)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(1H-pirrol-1-il)propanoato de metilo (55). Se añadió trimetilsilildiazometano (8 ml, 2 M en dietil éter, 16 mmol) a una disolución del compuesto 55.1 (7 mmol) en metanol (25 ml). Tras 10 min., se eliminó el disolvente produciendo el compuesto de metilo 55. EM-ESI (pos.) m/e: 246,1 (M+H).

Ejemplo 56 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos a partir del compuesto 55 según los métodos descritos en el ejemplo 18.

Tabla 17



15

Compuesto	R	Compuesto	R
56.1		56.6	
56.2		56.7	
56.3		56.8	
56.4		56.9	
56.5			

Compuesto 56.1. EM-ESI (neg.) m/e: 431 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,3 (1H, s); 7,81 (2H, d, J=8 Hz); 7,30 (4H, m); 6,99 (2H, d, J=9 Hz); 6,92 (2H, m); 5,98 (2H, m); 5,56 (1H, t, J=8 Hz); 5,29 (2H, s); 3,18 (2H, m); 2,44

(3H, s); 2,38 (3H, s).

Compuesto 56.2. EM-ESI (neg.) m/e: 464 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,92 (2H, m); 7,84 (3H, m); 7,72 (1H, d, J=8 Hz); 7,53 (2H, m); 7,26 (2H, d, J=9 Hz); 7,00 (2H, d, J=9 Hz); 6,91 (2H, m); 5,55 (1H, d, J=8 Hz); 5,19 (2H, s); 3,16 (2H, m).

- 5 Compuesto 56.3. EM-ESI (neg.) m/e: 396 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,37 (1H, s); 7,65-7,77 (4H, m); 7,41-7,51 (5H, m); 67,27 (2H, m); 7,01 (2H, d, J=5 Hz); 6,92 (2H, m); 5,99 (2H, m); 5,56 (1H, m); 5,18 (2H, s); 3,21 (2H, m).

- 10 Compuesto 56.4. EM-ESI (neg.) m/e: 350 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12,4 (1H, s); 7,30-7,34 (1H, t, J=8 Hz); 7,26 (2H, d, J=9 Hz); 7,01 (2H, m); 6,96 (2H, d, J=9 Hz); 6,90-6,92 (3H, m); 5,98 (2H, m); 5,55 (1H, t, J=8 Hz); 5,07 (2H, s); 3,78 (3H, s); 3,21 (2H, m).

Compuesto 56.5. EM-ESI (neg.) m/e: 364 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,24-7,31 (3H, m); 6,99 (2H, m); 6,88 (3H, m); 5,97 (2H, s); 5,55 (1H, m); 5,06 (2H, s); 4,04 (2H, q, J=7 Hz); 3,16 (2H, m); 1,34 (3H, t, J=7 Hz).

- 15 Compuesto 56.6. EM-ESI (neg.) m/e: 412 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,40-7,43 (3H, m); 7,16-7,26 (4H, m); 7,08 (1H, s); 7,03 (2H, d, J=8 Hz); 6,90-6,97 (5H, m); 5,98 (2H, s); 5,54 (1H, t, J=8 Hz); 5,09 (2H, s); 3,17 (2H, m).

Compuesto 56.7. EM-ESI (neg.) m/e: 396 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,70-7,71 (4H, m); 7,41-7,55 (4H, m); 7,39 (1H, m); 7,25 (2H, d, J=8 Hz); 6,98 (2H, d, J=9 Hz); 6,89 (2H, s); 5,97 (2H, s); 5,55 (1H, t, J=8 Hz); 5,12 (2H, s); 3,10 (2H, m).

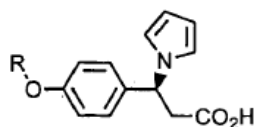
- 20 Compuesto 56.8. EM-ESI (neg.) m/e: 421 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 8,19 (1H, s); 8,05 (1H, d, J=8 Hz); 7,87 (1H, d, J=8 Hz); 7,80 (2H, d, J=8 Hz); 7,71 (1H, t, J=8 Hz); 7,56 (2H, d, J=8 Hz); 7,26 (2H, d, J=8 Hz); 6,98 (2H, d, J=8 Hz); 6,90 (2H, d, J=8 Hz); 5,98 (2H, m); 5,55 (2H, t, J=8 Hz); 5,17 (2H, s); 3,13 (2H, m).

Compuesto 56.9. EM-ESI (neg.) m/e: 421 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,99 (1H, d, J=8 Hz); 7,84 (1H, t, J=8 Hz); 7,68 (1H, d, J=8 Hz); 7,58-7,64 (5H, m); 7,17 (2H, d, J=8 Hz); 6,96 (2H, d, J=8 Hz); 6,81 (2H, m); 5,95 (2H, m); 5,55 (1H, t, J=7 Hz); 5,18 (2H, s); 2,73 (2H, d, J=7 Hz).

- 25 Ejemplo 57 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos según los métodos descritos en los ejemplos 55 y 56.

Tabla 18



Compuesto	R	Compuesto	R
57.1		57.4	
57.2		57.5	
57.3		57.6	

Compuesto 57.1. EM-ESI (neg.) m/e: 431 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,81 (2H, m); 7,28-7,32 (4H, m); 7,00 (2H, d, J=8 Hz); 6,92 (2H, s); 5,99 (2H, s); 5,57 (1H, m); 5,30 (2H, s); 3,23 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,38 (3H, s).

Compuesto 57.2. EM-ESI (neg.) m/e: 464 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,93 (2H, d, J=8 Hz); 7,83-7,86 (3H, m); 7,72 (1H, d, J=8 Hz); 7,56 (2H, m); 7,27 (2H, d, J=9 Hz); 7,01 (2H, d, J=9 Hz); 6,91 (2H, m); 5,98 (2H, s); 5,55 (1H, d, J=8 Hz); 3,14 (2H, m).

Compuesto 57.3. EM-ESI (neg.) m/e: 396 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (CDCl_3) δ 7,63-7,76 (4H, m); 7,39-7,59 (5H, m); 7,15 (2H, d, J=8 Hz); 6,77 (2H, s); 6,19 (2H, s); 5,64 (1H, s); 5,13 (2H, s); 3,22-3,26 (2H, m).

Compuesto 57.4. EM-ESI (neg.) m/e: 350 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,33 (1H, t, J=8 Hz); 7,25 (2H, d, J=8 Hz); 7,01 (2H, m); 6,95 (2H, d, J=9 Hz); 6,90 (3H, m); 5,98 (2H, s); 5,55 (1H, t, J=8 Hz); 5,07 (2H, s); 3,78 (3H, s); 3,16 (2H, m).

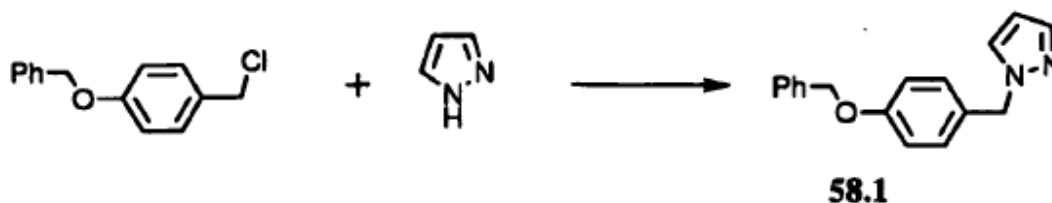
Compuesto 57.5. EM-ESI (neg.) m/e: 412 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,40-7,43 (3H, m); 7,24-7,26 (3H, m); 7,20 (1H, m); 7,10 (1H, s); 7,03 (2H, d, J=9 Hz); 6,90-6,93 (5H, m); 5,98 (2H, m); 5,55 (1H, m); 5,10 (2H, s); 3,18 (2H, m).

Compuesto 57.6. EM-ESI (neg.) m/e: 421 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,99 (1H, d, J=8 Hz); 7,81 (1H, m); 7,68 (1H, d, J=8 Hz); 7,61-7,65 (5H, m); 6,92 (2H, m); 5,99 (2H, s); 5,56 (1H, t, J=8 Hz); 5,20 (2H, s); 3,19 (2H, m).

Ejemplo 58 (ejemplo de referencia)

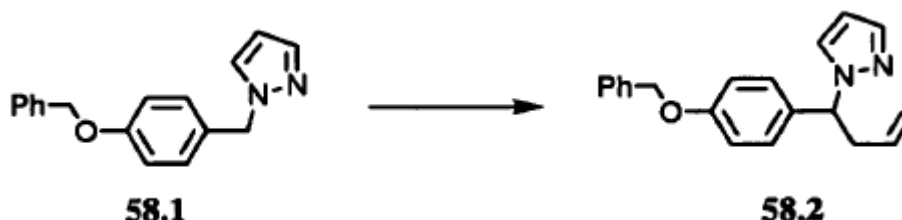
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (+/-)-3-(4-(benciloxi)fenil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (58.3).

Esquema 58.1



1-(4-(Benciloxi)bencil)-1H-pirazol (58.1). Tras agitarse una mezcla de pirazol (7,73 mmol) e hidróxido de potasio (7,73 mmol) en DMF (35 ml) a temperatura ambiente durante 30 min., se añadió gota a gota una disolución de 1-(benciloxi)-4-(clorometil)benceno (6,44 mmol) en DMF (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y el producto obtenido a partir de un tratamiento final acuoso convencional. La cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 1:2) del residuo produjo el compuesto 58.1 como un sólido de color blanco. CL-EM-ESI (pos.) m/e: 265 (M+H); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) (DMSO-d_6) δ 7,79 (1H, m); 7,46 (3H, m); 7,40 (2H, m); 7,36 (1H, m); 7,21 (2H, d, J=9 Hz); 5,27 (2H, s); 5,11 (2H, m).

Esquema 58.2



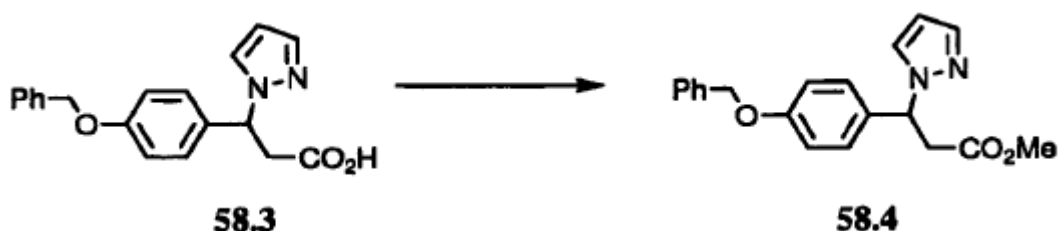
1-(4-(Benciloxi)fenil)but-3-enil)-1H-pirazol (58.2). A una disolución del compuesto 58.1 (3,41 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió gota a gota n-butil-litio en hexanos (3,75 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min. seguido por adición de bromuro de alilo (3,75 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche, se extinguió mediante la adición de agua. Tras la extracción con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 1:3) del residuo produjo el compuesto 58.2 como un sólido de color blanco. CL-EM-ESI (pos.) m/e: 305 (M+H).

Esquema 58.3



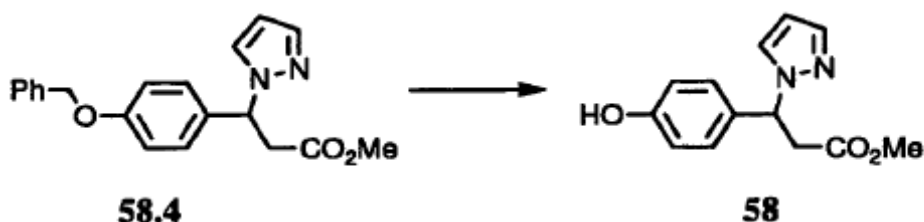
- 5 Ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (58.3). Se añadió gota a gota una disolución de KMnO_4 (1,68 mmol) en agua (19 ml) a una mezcla del compuesto 58.2 (1,08 mmol), NaIO_4 (2,2 mmol), acetona (6 ml) y ácido acético (6 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió etilenglicol (2 ml) y se agitó durante 1 h adicional. Se eliminó MnO_2 mediante filtración a través de gel de sílice (eluyendo con metanol:diclorometano 1:9). Tras la concentración a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (metanol:diclorometano 1:9), produciendo el compuesto 58.3 (243 mg, 0,75 mmol). CL-EM-ESI (pos.) m/e: 323 (M+H).

Esquema 58.4



- 10 3-(4-(Benciloxi)fenil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (58.4). Se esterificó el compuesto 58.3 de manera similar al método tratado en relación con el esquema 55.2.

Esquema 58.5

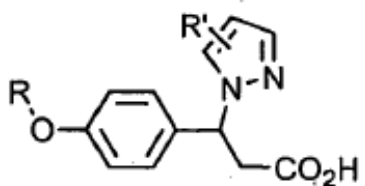


- 15 (+/-)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (58). Se agitó una mezcla del compuesto 58.4 (0,37 mmol) y una pequeña cantidad de Pd-C en metanol (8 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 min. Tras filtración y concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna. Se obtuvo el compuesto 58 (81 mg, 0,33 mmol). CL-EM-ESI (pos.) m/e: 247 (M+H).

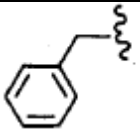
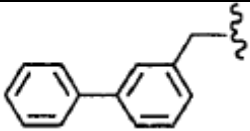
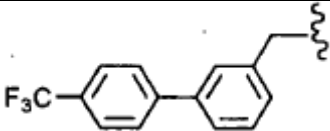
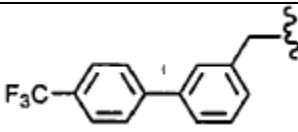
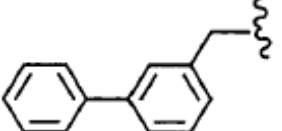
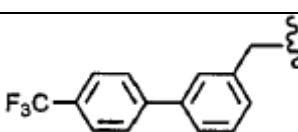
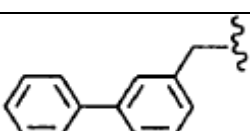
Ejemplo 59 (ejemplo de referencia)

- 20 Se prepararon los siguientes compuestos a partir del compuesto 58 según los métodos descritos en el ejemplo 18.

Tabla 19



Compuesto	R	R'

59.1		H
59.2		H
59.3		H
59.4		3-Metilo
59.5		3-Metilo
59.6		5-Metilo
59.7		5-Metilo

Compuesto 59.1. EM-ESI (neg.) m/e: 321 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,84 (1H, d, J=2 Hz); 7,40-7,50 (5H, m); 7,35 (1H, m); 7,27 (2H, d, J=9 Hz); 6,97 (2H, d, J=9 Hz); 6,24 (1H, s); 5,79 (1H, m); 5,06 (2H, s); 3,3 (1H, m); 3,12 (1H, m).

5 Compuesto 59.2. EM-ESI (neg.) m/e: 397 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,85 (1H, s); 7,64-7,77 (4H, m); 7,41-7,50 (6H, m); 7,29 (2H, d, J=8 Hz); 7,01 (2H, d, J=9 Hz); 6,24 (1H, s); 5,80 (1H, m); 5,18 (2H, s); 3,3 (1H, m); 3,12 (1H, m).

Compuesto 59.3. EM-ESI (neg.) m/e: 465 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,93 (2H, d, J=8 Hz); 7,85 (4H, m); 7,73 (1H, d, J=7 Hz); 7,54 (2H, m); 7,29 (1H, s); 7,28 (2H, m); 7,00 (2H, m); 6,23 (1H, s); 5,80 (1H, m); 5,20 (2H, s); 3,3 (1H, m); 3,14 (1H, m).

10 Compuesto 59.4. EM-ESI (neg.) m/e: 479 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,92 (2H, m); 7,82-7,86 (3H, m); 7,72 (1H, m); 7,52-7,56 (2H, m); 7,36 (1H, s); 7,20 (2H, d, J=9 Hz); 6,99 (2H, d, J=9 Hz); 6,02 (1H, m); 5,69 (1H, m); 5,14 (2H, s); 3,3 (1H, m); 2,98 (1H, m); 2,24 (3H, s).

15 Compuesto 59.5. EM-ESI (neg.) m/e: 411 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,63-7,73 (4H, m); 7,36-7,52 (6H, m); 7,20 (2H, d, J=8 Hz); 6,99 (2H, d, J=8 Hz); 6,01 (1H, s); 5,70 (1H, m); 5,17 (2H, s); 3,3 (1H, m); 2,99 (1H, m); 2,24 (3H, s).

Compuesto 59.6. EM-ESI (neg.) m/e: 479 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,93 (2H, m); 7,84 (3H, m); 7,71 (2H, m); 7,55 (2H, m); 7,26 (2H, d, J=9 Hz); 7,00 (2H, d, J=9 Hz); 6,00 (1H, s); 5,69 (1H, m); 5,19 (2H, s); 3,3 (1H, m); 3,05 (1H, m); 2,15 (3H, s).

Compuesto 59.7. EM-ESI (neg.) m/e: 411 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,64-7,74 (5H, m); 7,39-7,52 (5H,

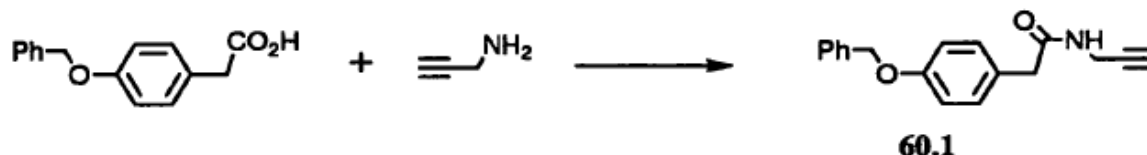
m); 7,26 (2H, d, J=9 Hz); 6,99 (2H, d, J=9 Hz); 5,99 (1H, s); 5,68 (1H, m); 5,17 (2H, s); 3,3 (1H, m); 3,06 (1H, m); 2,15 (3H, s).

Ejemplo 60 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de 3-(4-hidroxifenil)-3-(5-metiloxazol-2-il)propanoato de etilo.

5

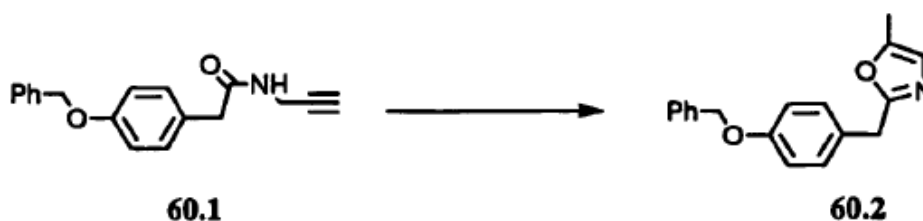
Esquema 60.1



10

2-(4-(Benciloxi)fenil)-N-(prop-2-inil)acetamida (60.1). Se agitó una mezcla de ácido 4-(benciloxi)fenilacético (20,7 mmol), 1-hidroxibenzotrizol hidratado (37 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (37 mmol), propargilamina (20,7 mmol) y N-metilmorfolina (62 mmol) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (400 ml), se lavó con HCl 1 N, agua, disolución saturada de Na₂CO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se trituro el residuo con diclorometano. Se obtuvo el compuesto 60.1 como un sólido de color blanco tras filtración y secado. CL-EM-ESI (pos.) m/e: 280 (M+H).

Esquema 60.2

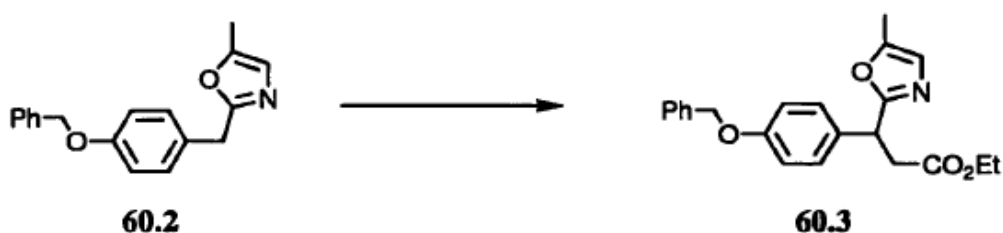


15

2-(4-Benciloxi)bencil-5-metil-oxazol (60.2). Se agitó una mezcla del compuesto 60.1 (10,1 mmol), AuCl₃ (1 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano adicional (100 l) y se lavó la mezcla de reacción con disolución de NaHCO₃ y salmuera saturada. Tras secado sobre Na₂SO₄ y concentración a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-hexanos 1:2) obteniendo el compuesto 60.2. CL-EM-ESI (pos.) m/e: 280 (M+H).

20

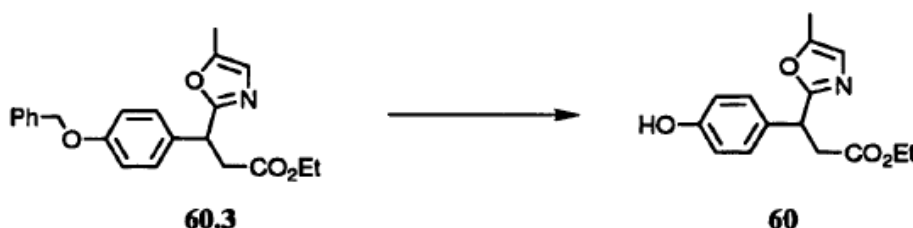
Esquema 60.3



3-(4-(Benciloxi)fenil)-3-(5-metiloxazol-2-il)propanoato de etilo (60.3). Se obtuvo el compuesto 60.3 a partir del compuesto 60.2 según el método del ejemplo 58.

25

Esquema 60.4



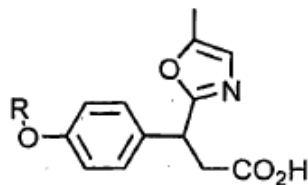
(+/-)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(5-metiloxazol-2-il)propanoato de etilo (60). Se obtuvo el compuesto 60 a partir del compuesto 60.3 según el método del ejemplo 58.

Ejemplo 61 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los siguientes compuestos a partir del compuesto 60 según los métodos descritos en el ejemplo 18.

5

Tabla 20



Compuesto	R	Compuesto	R
61.1		61.4	
61.2		61.5	
61.3			

Compuesto 61.1. EM-ESI (neg.) m/e: 336 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,41-7,46 (4H, m); 7,36 (1H, m); 7,17 (2H, d, J=9 Hz); 6,97 (2H, d, J=9 Hz); 6,73 (1H, s); 5,09 (2H, s); 4,44 (1H, m); 3,08 (1H, m); 2,71 (1H, m); 2,22 (3H, s).

10 Compuesto 61.2. EM-ESI (neg.) m/e: 480 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,91-7,93 (2H, m); 7,82-7,85 (3H, m); 7,72 (2H, d, J=7 Hz); 7,54 (2H, m); 7,18 (2H, d, J=8 Hz); 6,99 (2H, d, J=8 Hz); 6,72 (1H, s); 5,17 (2H, s); 4,44 (1H, m); 3,08 (1H, m); 2,74 (1H, m); 2,21 (3H, s).

15 Compuesto 61.3. EM-ESI (neg.) m/e: 447 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,80 (2H, d, J=8 Hz); 7,30 (2H, d, J=8 Hz); 7,19 (2H, d, J=8 Hz); 7,00 (2H, d, J=8 Hz); 6,73 (1H, s); 5,27 (2H, s); 4,44 (1H, m); 3,10 (1H, m); 2,73 (1H, m); 2,43 (3H, s); 2,34 (3H, s); 2,21 (3H, s).

Compuesto 61.4. EM-ESI (neg.) m/e: 366 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,32 (1H, t, J=8 Hz); 7,16 (2H, d, J=8 Hz); 7,00 (2H, m); 6,96 (2H, m); 6,89 (1H, m); 6,72 (1H, s); 5,05 (2H, s); 4,42 (1H, m); 3,76 (3H, s); 3,06 (1H, m); 2,76 (1H, m); 2,21 (3H, s).

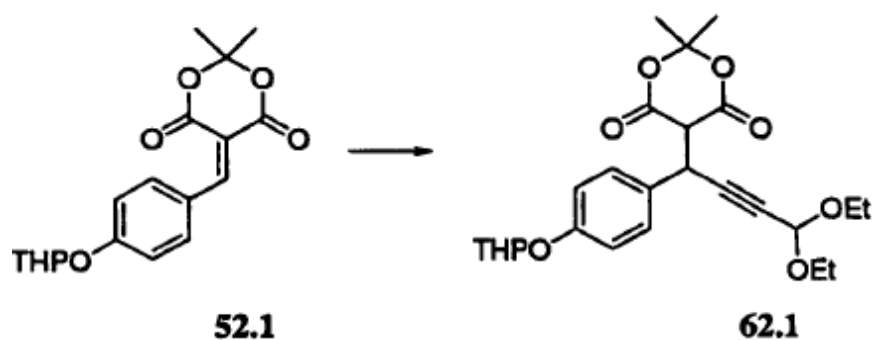
20 Compuesto 61.5. EM-ESI (pos.) m/e: 500 (M+H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,50 (2H, d, J=8 Hz); 7,44 (2H, d, J=8 Hz); 7,11-7,18 (4H, m); 6,97 (3H, m); 6,71 (1H, s); 5,10 (2H, s); 4,43 (1H, m); 3,93 (2H, t, J=7 Hz); 3,06 (1H, m); 2,70 (1H, m); 2,20 (3H, s); 1,61 (2H, m); 1,36 (2H, m); 0,86 (3H, t, J=7 Hz).

Ejemplo 62 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)enciloxi)fenil)-3-(isoxazol-5-il)propanoico (62).

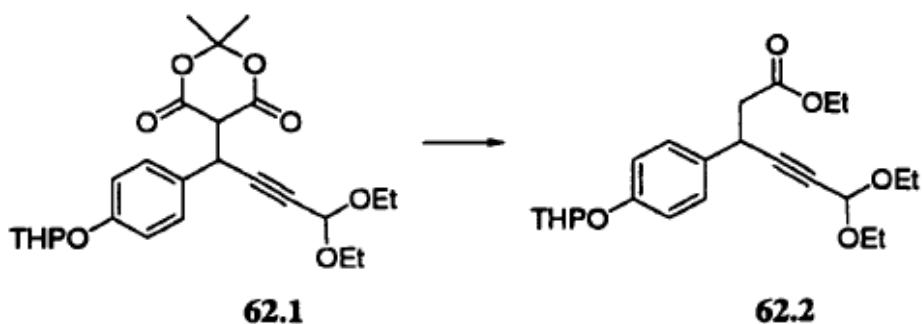
25

Esquema 62.1



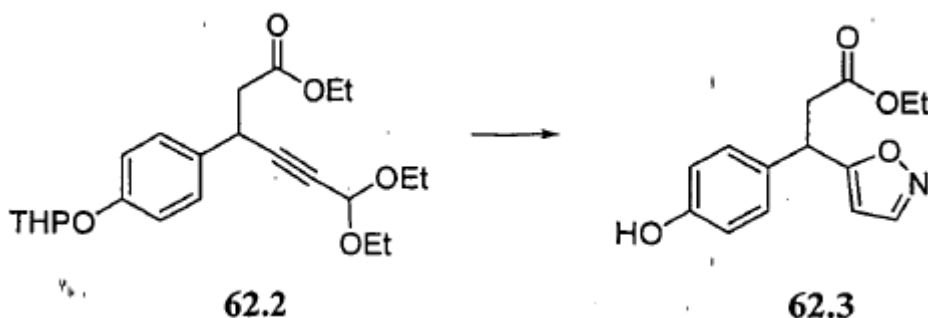
5-(4,4-Dietoxi-1-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)fenil)but-2-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (62.1). Se enfrió hasta -5 C dietil acetal de propionaldehído (5 g, 39 mmol) en THF anhidro (65 ml) y se trató con bromuro de etilmagnesio (39 mmol en 14 ml de THF anhidro) gota a gota a lo largo de 10 min. Tras 45 min., se añadió una disolución de reactivo de Grignard al compuesto 52.1 en THF anhidro (50 ml). Tras la agitación durante 1 h, se extinguió la reacción con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (20 ml) y se diluyó con hexanos (100 ml). Tras mezclarse vigorosamente, se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. Se acidificó la fase acuosa y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo inmediatamente sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 478,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Esquema 62.2



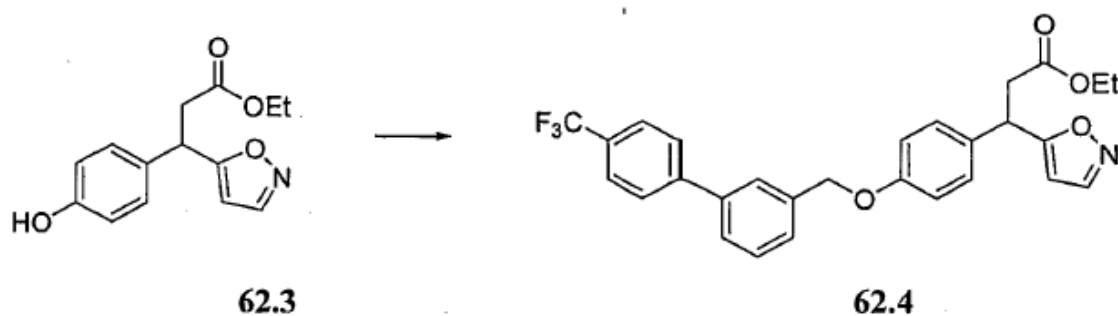
6,6-Dietoxi-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)fenil)hex-4-inoato de etilo (62.1). Se llevó a cabo etanolisis y descarboxilación según el método del ejemplo 16. Se obtuvo el éster 62.2 como un aceite de color amarillo claro (8 g).

Esquema 62.3



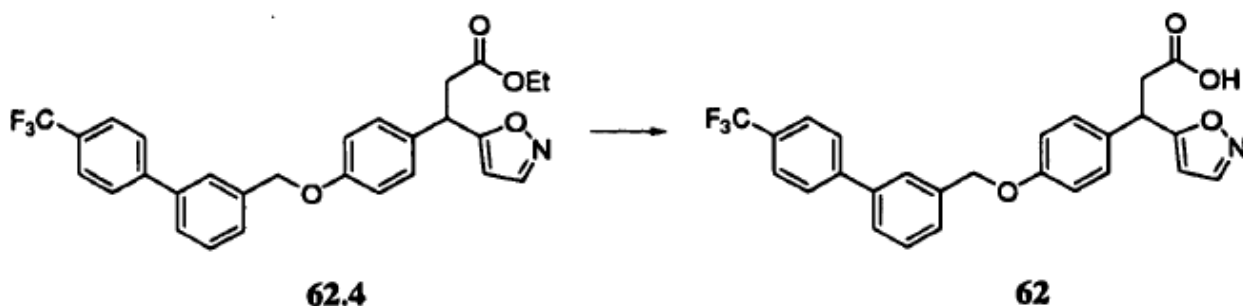
3-(4-Hidroxifenil)-3-(isoxazol-5-il)propanoato de etilo (62.3). Se disolvieron el compuesto 62.2 (1 g, 2,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,43 g, 6,2 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y agua (1 ml). Tras someterse a reflujo durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con 200 ml de agua y se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5% en eluyente de diclorometano). Se obtuvo el compuesto 62.3 como un aceite espeso (0,38 g). ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl_3) δ 8,14 (d, J=1,5 Hz, 1H); 7,12 (d, J=8,5 Hz, 2H); 6,77 (d, J=8,5, 2H); 5,98 (d, J=1,0 Hz, 1H); 5,30 (s, 1H); 4,64 (t, J=8,0 Hz, 1H); 4,06 (m, 2H); 3,15 (dd, J=16, 7,5 Hz, 1H); 2,95 (dd, J=16, 8,0 Hz, 1H); 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Esquema 62.4



3-(4-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)benciloxi)fenil)-3-(isoxazol-5-il)propanoato de etilo (62.4). Se alquiló el compuesto 62.3 según el procedimiento del ejemplo 2. CL-EM-ESI (pos.) m/e: 496,1 (M+H). ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H); 7,70 (s, 4H); 7,66 (s, 1H); 7,56 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,50-7,45 (m, 2H); 7,22 (d, J=8,5 Hz, 2H); 6,96 (d, J=8,5,2H); 5,99 (s, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,67 (t, J=7,7 Hz, 1H); 4,08 (m, 2H); 3,16 (dd, J=16,7, 5 Hz, 1H); 2,95 (dd, J=16,8, 0 Hz, 1H); 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Esquema 62.5

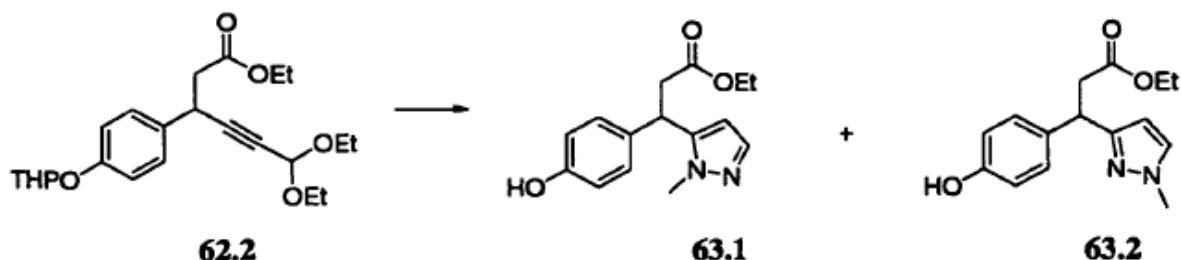


Ácido (+/-)-3-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)benciloxi)fenil)-3-(isoxazol-5-il)propanoico (62). Se disolvió el compuesto 62.4 en ácido acético glacial (1 ml) y agua (0,3 ml) y se calentó hasta 95°C durante 16 h. Se añadió HCl 1 N (0,1 ml) y se calentó la mezcla de reacción durante otras 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua desionizada (50 ml) y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5% en eluyente de diclorometano). Se obtuvo el compuesto 62 como un aceite espeso (26 mg). CL-EM-ESI (pos.) m/e: 468,1 (M+H). ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H); 7,70 (s, 4H); 7,66 (s, 1H); 7,56 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,50-7,45 (m, 2H); 7,22 (d, J=8,5 Hz, 2H); 6,96 (d, J=8,5, 2H); 5,99 (s, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,67 (t, J=7,7 Hz, 1H); 4,08 (m, 2H); 3,16 (dd, J=16, 7,5 Hz, 1H); 2,95 (dd, J=16,8, 0 Hz, 1H); 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 63 (ejemplo de referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido 3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propiónico y ácido 3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propiónico.

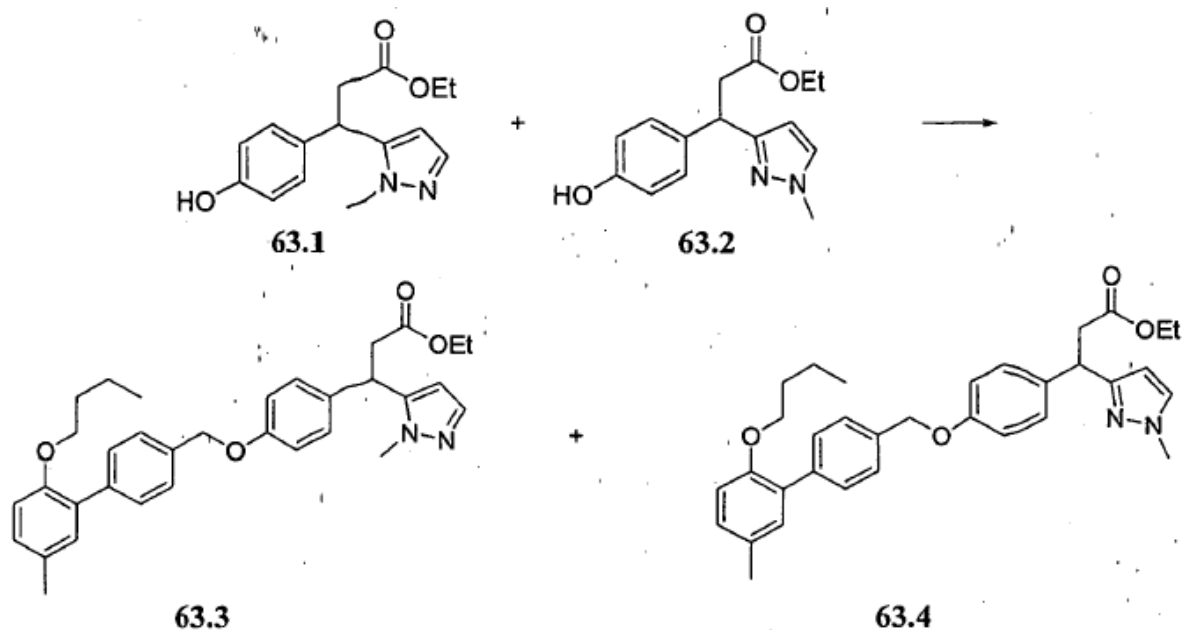
Esquema 63.1



3-(4-Hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propanoato de etilo (63.1) y 3-(4-hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoato de etilo (63.2). Se disolvió el compuesto 62.2 en etanol abs. (6 ml). Se añadió una disolución de metilhidrazina (173 mg, 3,7 mmol) en HCl_(ac.) 6 N (0,6 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo. Tras 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con 200 ml de agua, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5% en diclorometano). Se obtuvieron los compuestos 63.1 y 63.2 como una mezcla inseparable a una razón de

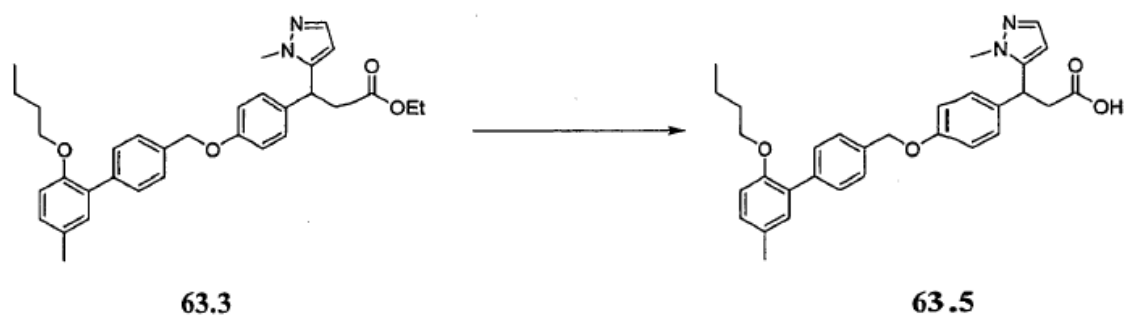
~4:5 mediante $^1\text{H-RMN}$. CL-EM-ESI (pos.) m/e: 275,2 (M+H).

Esquema 63.2



5 3-[4-(2'-Butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propanoato de etilo (63.3) y 3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoato de etilo (63.4). Se alquiló la mezcla de 63.1 y 63.2 con bromuro de 4-(2-butoxi-5-metil)fenil según el método del ejemplo 2. Pudo lograrse la separación de 63.3 y 63.4 mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 3% en diclorometano).

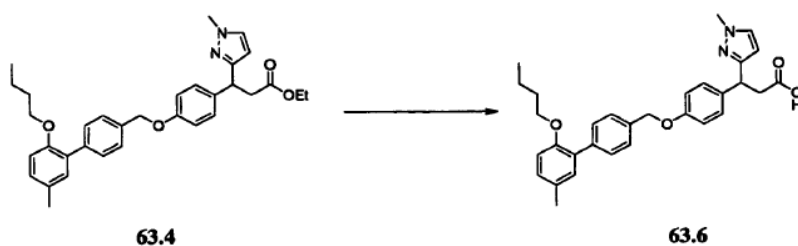
Esquema 63.3



10 Ácido (+/-)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propiónico (63.5). Se cargó un matraz en forma de pera de 25 ml con etanol (1 ml), el compuesto 63.3 (20 mg, 0,04 mmol) y $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 2 N (2 ml, 4,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla hasta un pH de 3 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (acetona al 30% en diclorometano)

15 produciendo el compuesto 63.5 (4,0 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,55 (d, 2H, J=2 Hz); 7,42 (d, 2H, J=2 Hz); 7,29 (m, 1H); 7,19-7,08 (m, 4H); 6,95-6,86 (m, 3H); 5,98 (s, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,46 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,31 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,33 (s, 3H); 1,67 (m, 3H); 1,40 (m, 3H); 0,90 (t, 3H, J=6 Hz). EM-ESI (neg.) m/e: 497,2 (M-H).

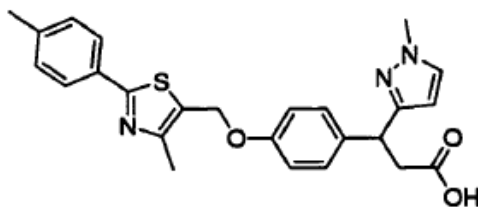
Esquema 63.4



Ácido (+/-)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propiónico (63.6). Se llevó a cabo hidrólisis de 63.4 tal como se describió anteriormente. EM-ESI (neg.) m/e: 497,2 (M-H).

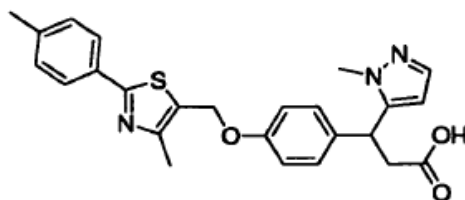
Ejemplo 64 (ejemplo de referencia)

5 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de los compuestos 63.1 y 63.2 según los métodos descritos en el ejemplo 63.



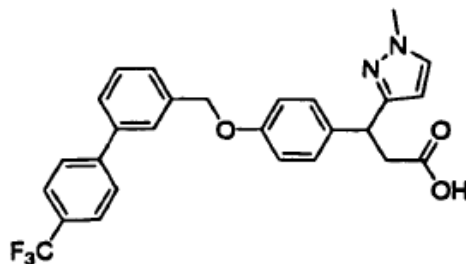
64.1

Ácido (+/-)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (64.1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,84 (m, 2H); 7,12 (m, 5H); 6,89 (m, 2H); 5,92 (s, 1H); 5,13 (s, 2H); 4,46 (q, 1H, J=6 Hz); 3,88 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,39 (s, 3H). EM-ESI (neg.) m/e: 446,2 (M-H).



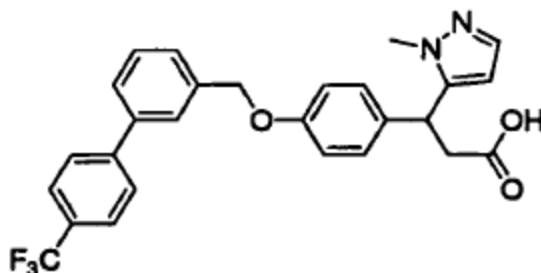
64.2

10 Ácido (+/-)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (64.2). EM-ESI (neg.) m/e: 446,2 (M-H).



64.3

15 Ácido (+/-)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (64.3). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,69-7,46 (m, 8H); 7,26-6,92 (m, 5H); 5,96 (s, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,47 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,25 (m, 1H); 2,99 (m, 1H). EM-ESI (neg.) m/e: 479,2 (M-H).



64.4

Ácido (+/-)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (64.4). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) ($\text{CHCl}_3\text{-d}_3$) δ 7,85-7,44 (m, 8H); 7,06 (d, 2H, J=6 Hz); 6,92 (s, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,46 (m, 1H); 3,71 (s, 3H);

3,05 (m, 1H); 2,96 (m, 1H). EM-ESI (neg.) m/e: 479,2 (M-H).

Ejemplo 65 Ensayo de aequorinas basado en células

5 Puede emplearse un ensayo de aequorinas basado en células para caracterizar la actividad moduladora de compuestos sobre la ruta de señalización de GPR40. En un ensayo a modo de ejemplo, se transfectan células CHO en una placa de 15 cm que contiene 14 millones de células con 5 µg de vector de expresión de GPR40 y 5 µg de vector de expresión de aequorinas (Euroscreen) usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Tras 17-24 horas después de la transfección, se lavaron las células con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se separaron de la placa de cultivo tisular con 2 ml de tripsina (al 0,25% (p/v)). Se detiene la tripsinización con 28 ml de solución salina tamponada de Hank que contiene Hepes 20 mM (H/HBSS) y albúmina sérica bovina (BSA) libre de ácidos grasos al 0,01% o albúmina sérica humana (HSA) libre de ácidos grasos al 0,625%. Se añade coelenteracina hasta 1 µg/ml y se incuban las células durante 2 horas a temperatura ambiente. Se mezclan suavemente las células cada 15 minutos. Se disuelven los compuestos en dimetilsulfóxido para la preparación de disoluciones madre 10 mM. Se diluyen los compuestos en H/HBSS que contiene o bien BSA al 0,01% o bien HSA al 0,625%. Se preparan varias diluciones de los compuestos de prueba para determinar la respuesta a la dosis.

15 Se hacen mediciones de luminiscencia de aequorinas usando un luminómetro de 96 pocillos EG&G Berthold y se mide la respuesta a lo largo de un intervalo de 20 segundos tras mezclarse las células y los compuestos. Se representa el área bajo la curva de 2-20 segundos para determinar la respuesta a la dosis. Se determina la CE₅₀ (concentración eficaz para alcanzar una respuesta máxima del 50%) a partir de la representación de dosis-respuesta.

20 La tabla 21 presenta datos representativos (valores de CE₅₀) obtenidos para compuestos a modo de ejemplo de la invención para la activación relativa de GPR40 humano.

25 Los estereoisómeros en la tabla 21 son tal como se especifican, es decir, enantiómeros S o enantiómeros R, y si no se especifica, son mezclas de enantiómeros S y enantiómeros R. Además, la presente invención proporciona los enantiómeros S, los enantiómeros R, y mezclas tanto de enantiómeros S como de enantiómeros R incluyendo racematos de cada compuesto preparados según los métodos de síntesis descritos en el presente documento o adaptados con las modificaciones menores necesarias de estos métodos.

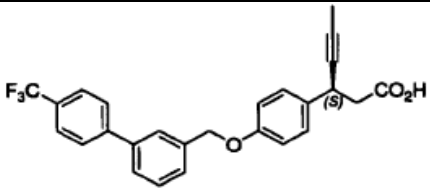
Ejemplo 66: Ensayo de secreción de insulina

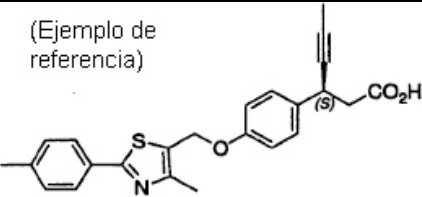
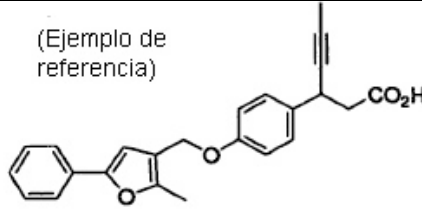
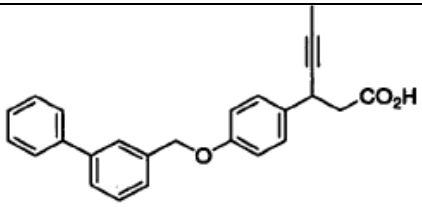
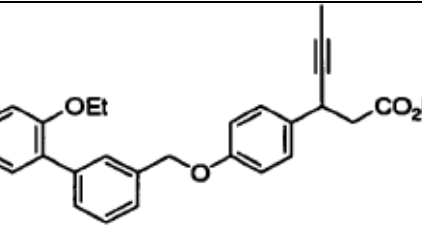
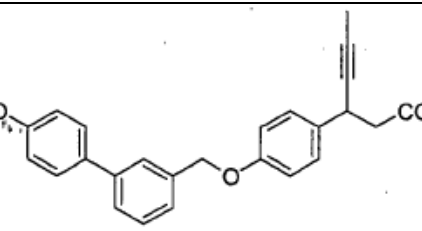
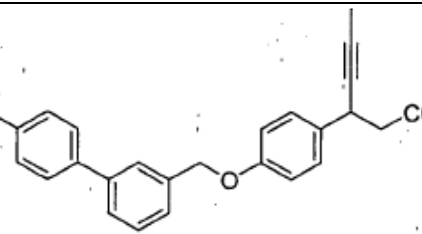
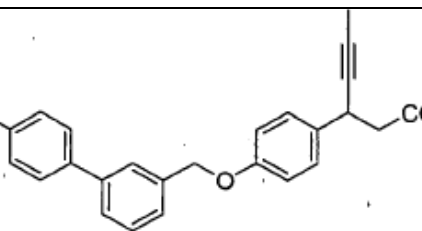
30 Se sacrificaron ratones C57/B16 con gas de dióxido de carbono. Se sujetó con abrazaderas la vía biliar pancreática proximal al duodeno y luego se canuló. Entonces se infunde H/HBSS que contiene colagenasa tipo XI 0,75 mg/ml (Sigma) al páncreas a través de la cánula. Se extirpa el páncreas y luego se incubaba a 37°C durante 13 minutos para completar la digestión enzimática. Se extingue la digestión de colagenasa en H/HBSS que contiene BSA al 1% y se lava una vez en el mismo tampón. Pueden purificarse los islotes usando centrifugación en gradiente de densidad usando Histopaque (Sigma) y se recogen a mano bajo un estereomicroscopio.

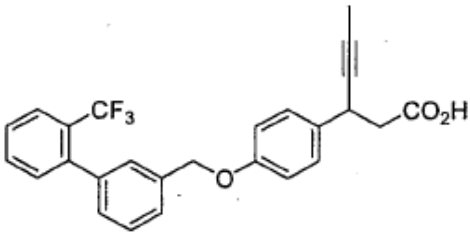
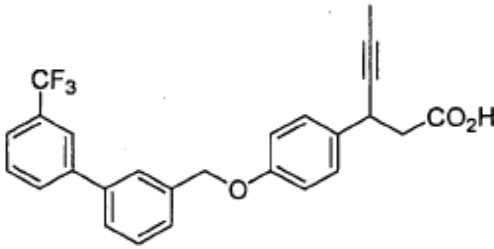
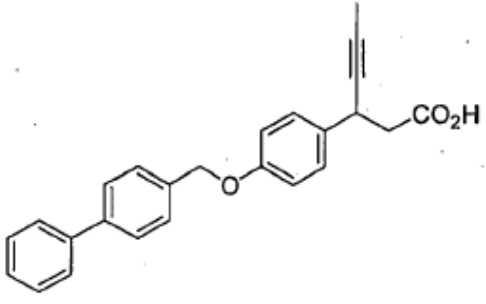
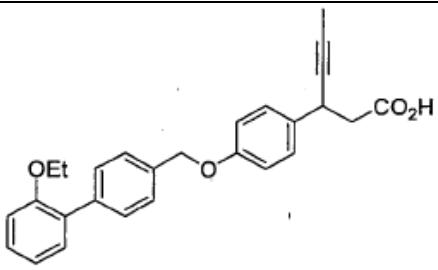
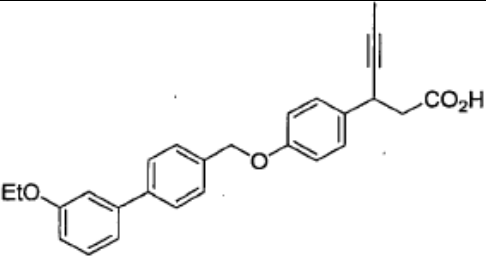
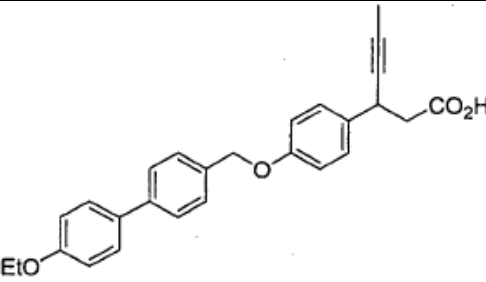
35 Se cultivan los islotes durante la noche en medios de Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contienen suero bovino fetal al 10% y beta-mercaptoetanol 50 µM. Tras el cultivo durante la noche, se incubaron los islotes en medio de Eagle con modificación de Dulbecco (DMEM) que contiene glucosa 2,8 mM durante una hora.

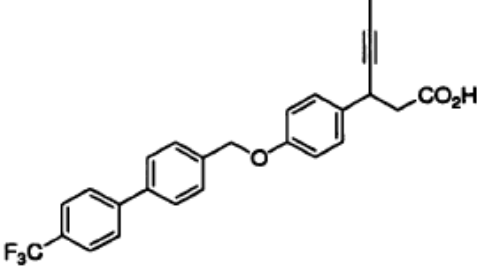
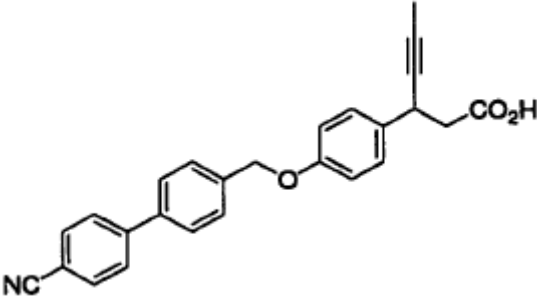
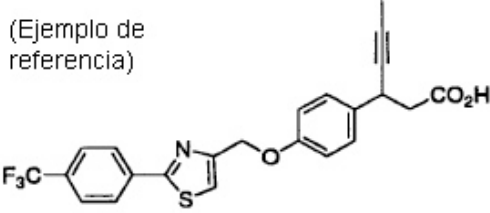
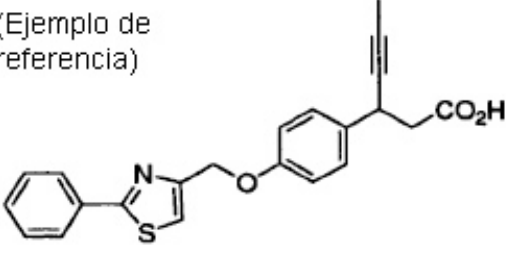
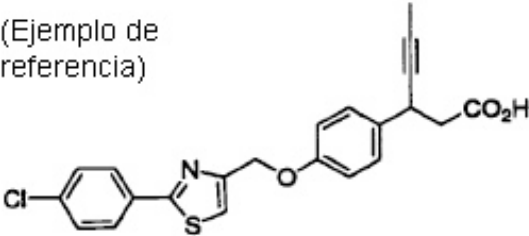
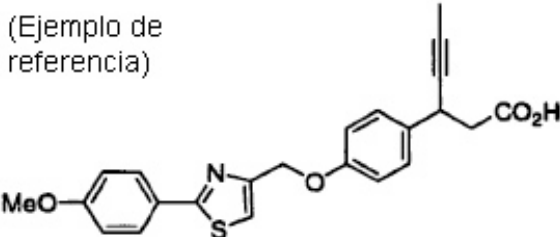
Para la determinación de la secreción de insulina, se incuban los islotes en DMEM que contiene glucosa 12,5 mM y compuestos de prueba durante una hora. Se mide la insulina liberada en el medio de cultivo de los islotes usando un ensayo ELISA para insulina.

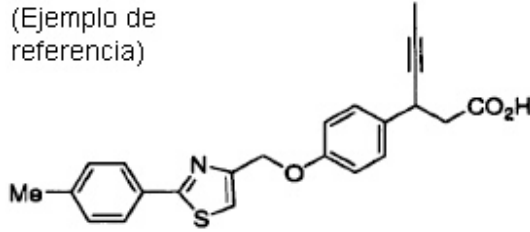
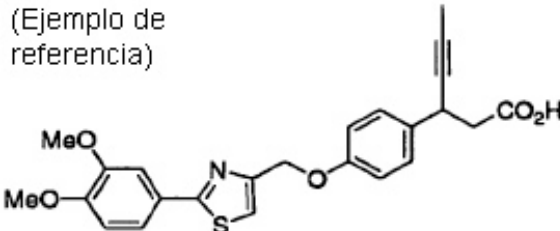
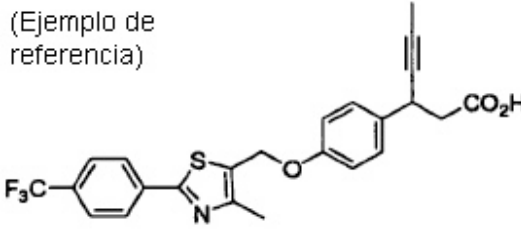
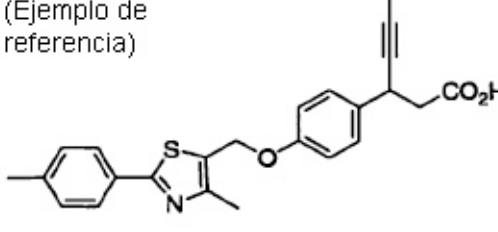
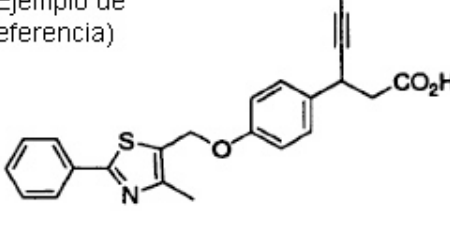
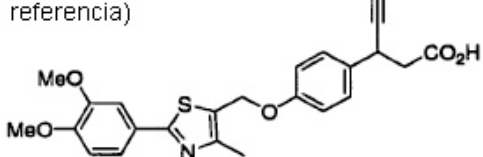
40

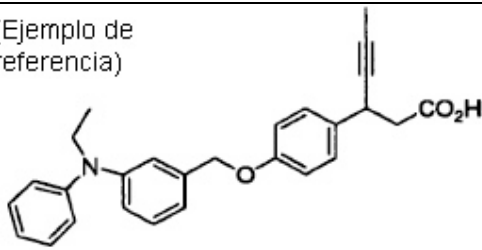
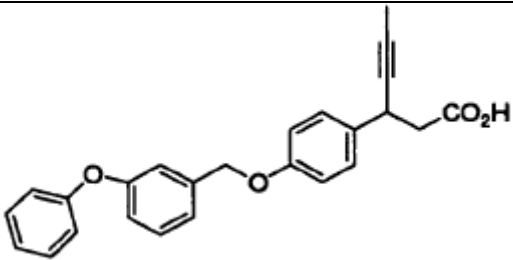
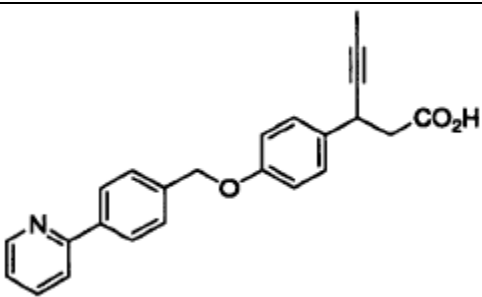
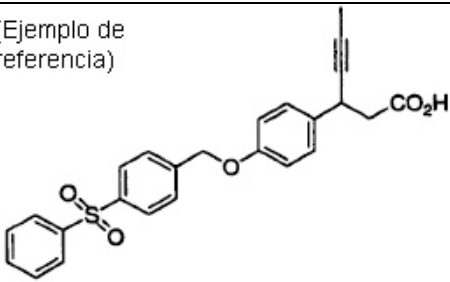
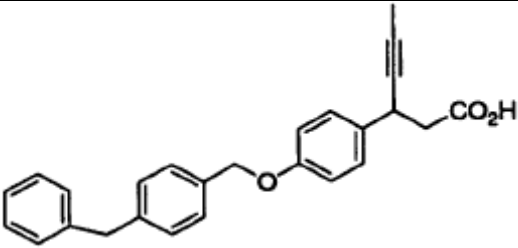
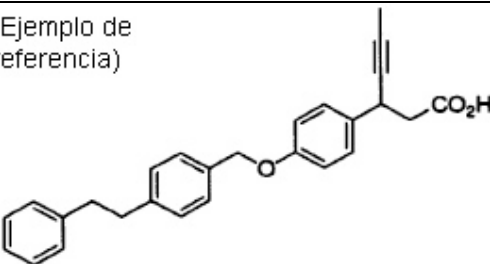
Tabla 21		
Ensayo de aequorinas usando GPR40 humano		
N.º	Estructura	CE ₅₀ relativa ^a
2		++++

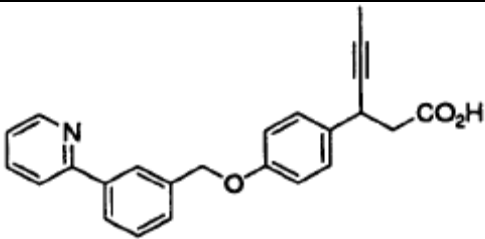
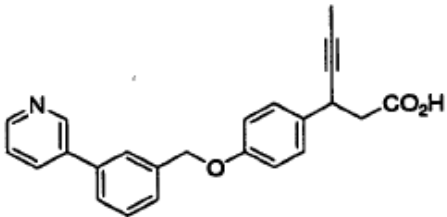
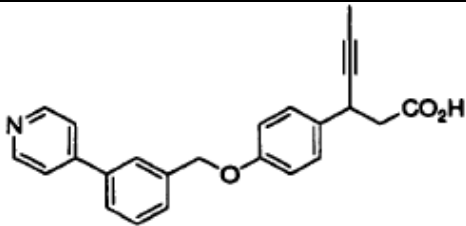
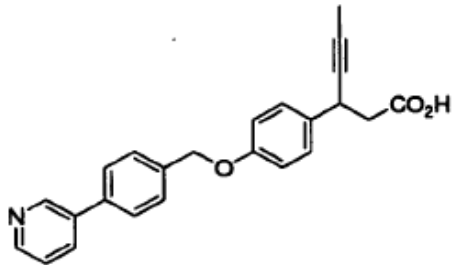
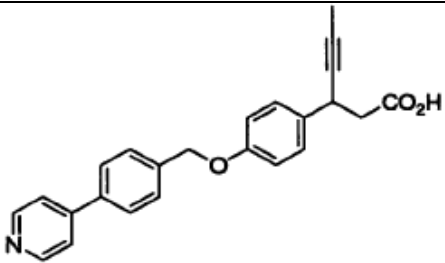
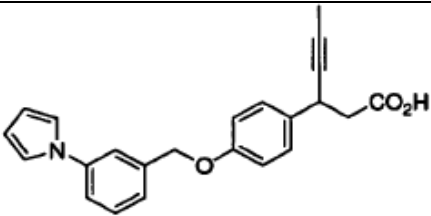
3	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++++
5	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
6.1		++++
6.2		++++
6.3		++++
6.5		++++
6.7		++++

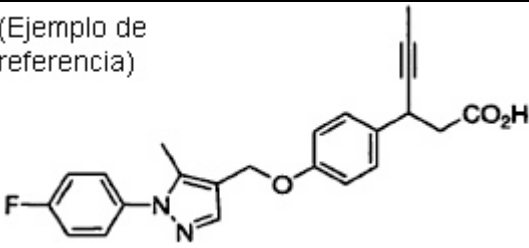
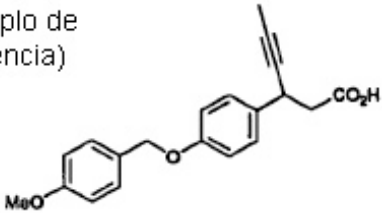
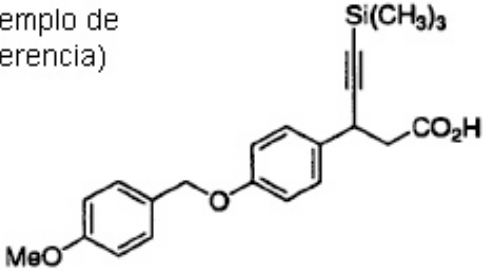
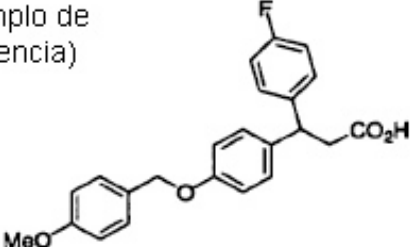
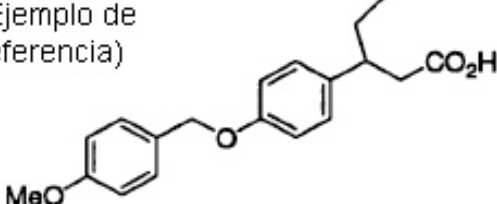
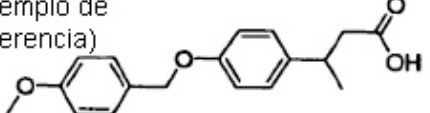
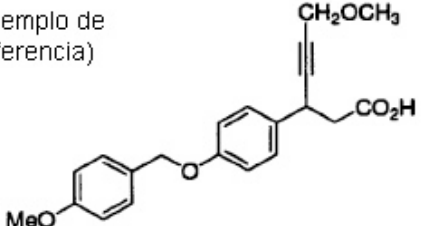
6.8		++++
6.9		++++
7.3		++
7.5		++++
7.8		+++
7.9		+++

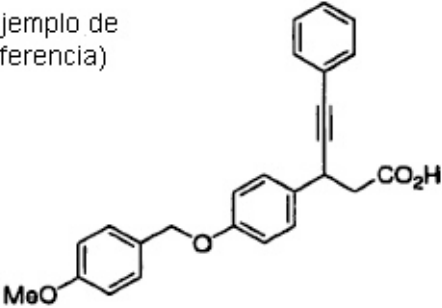
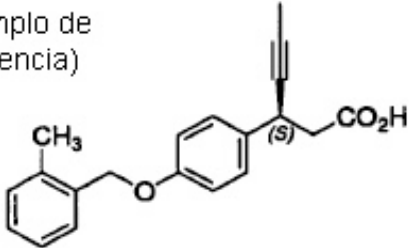
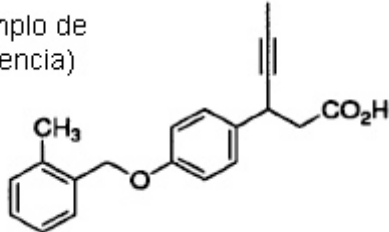
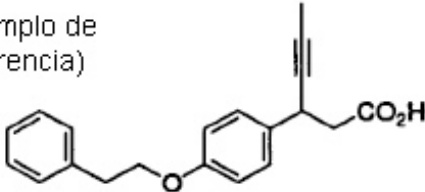
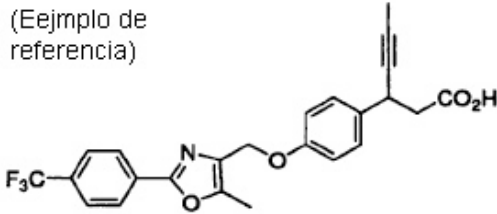
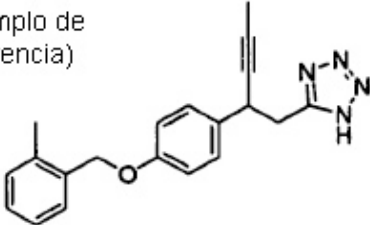
7.10		+++
7.15		++++
8.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
8.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
8.3	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
8.4	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++

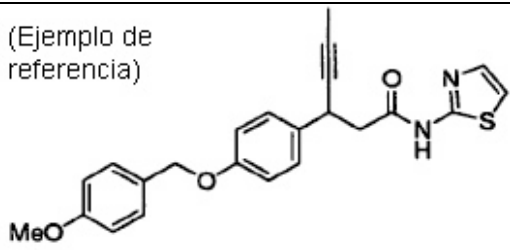
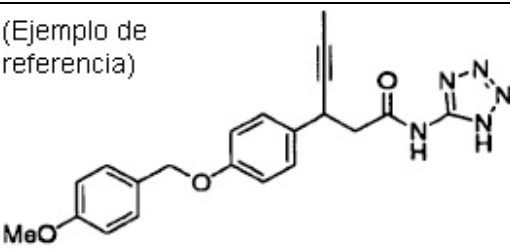
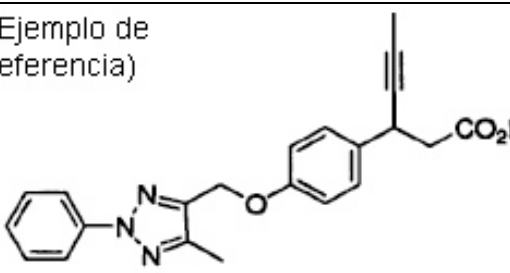
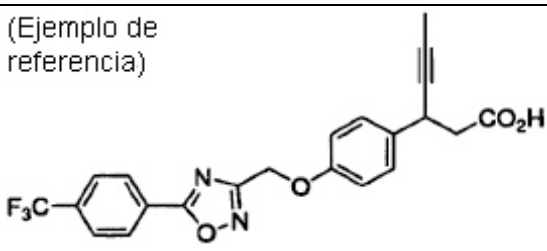
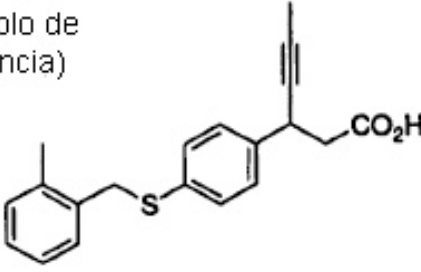
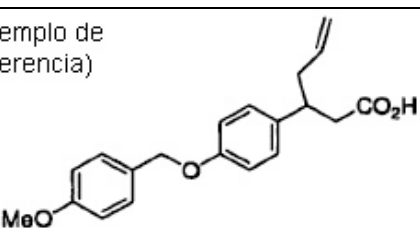
8.5	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
8.6	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
9.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
9.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++++
9.3	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
9.4	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++

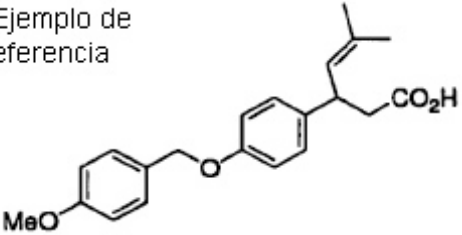
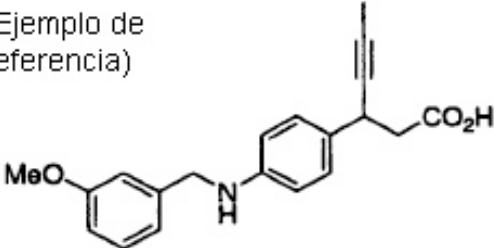
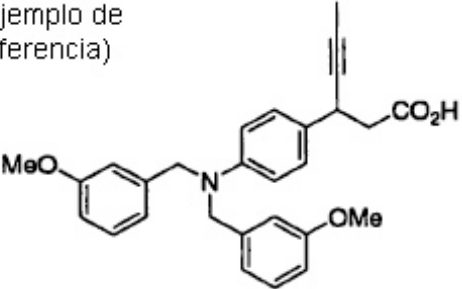
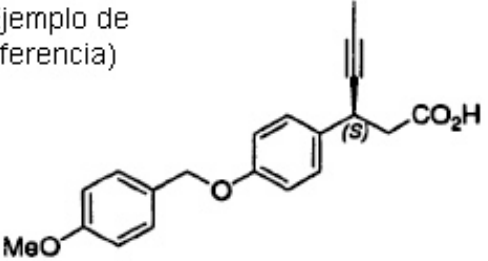
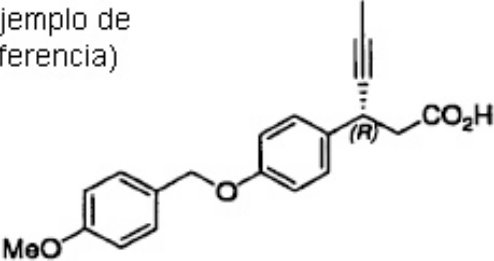
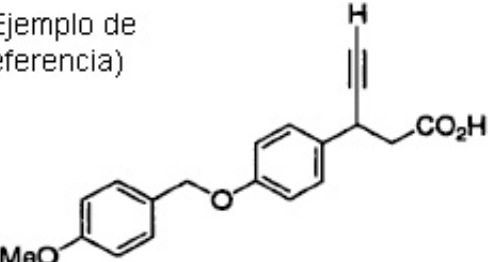
<p>10.2</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>++++</p>
<p>10.3</p>		<p>++++</p>
<p>10.4</p>		<p>++++</p>
<p>10.5</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>+++</p>
<p>10.6</p>		<p>++++</p>
<p>10.7</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>+++</p>

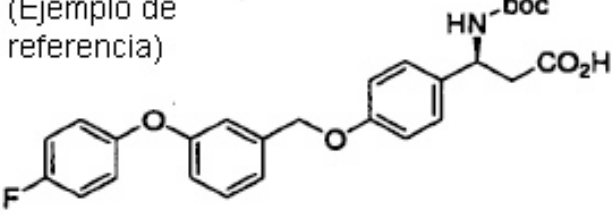
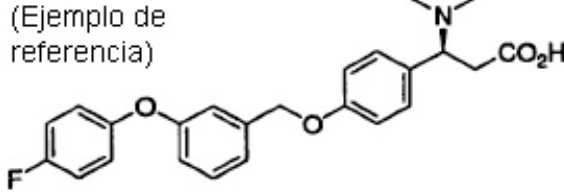
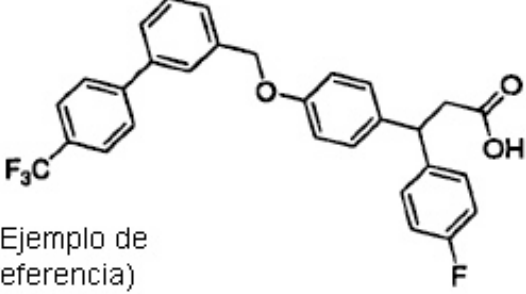
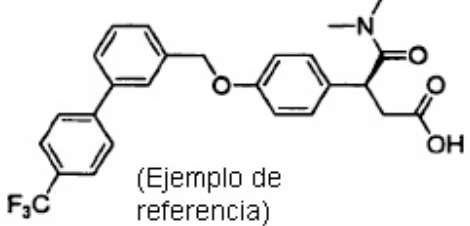

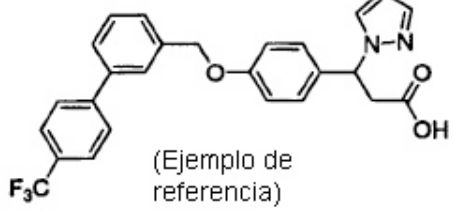
10.8		+++
10.9		+++
10.10		+++
10.12		++
10.13		+++
10.14		++++

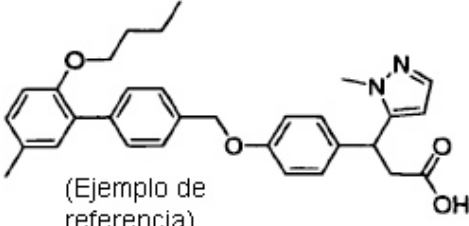
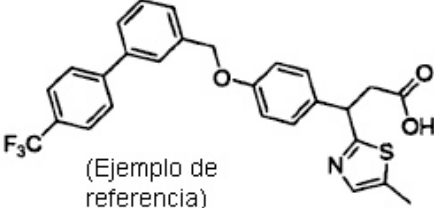
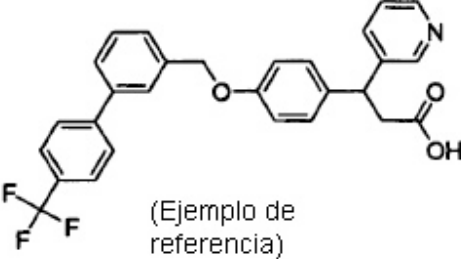
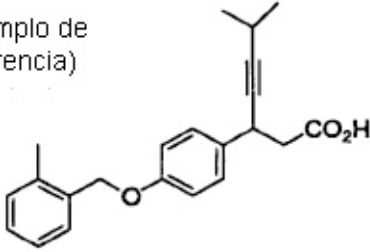
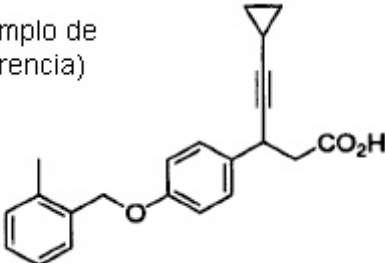
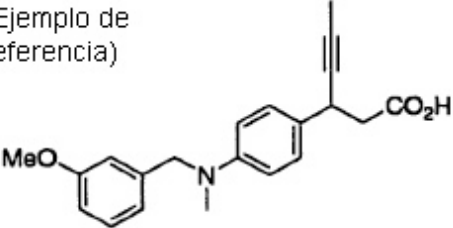
11.1	(Ejemplo de referencia) 	+++
12	(Ejemplo de referencia) 	+++
14.1	(Ejemplo de referencia) 	++
14.2	(Ejemplo de referencia) 	+++
14.3	(Ejemplo de referencia) 	++
14.4	(Ejemplo de referencia) 	+
14.5	(Ejemplo de referencia) 	++

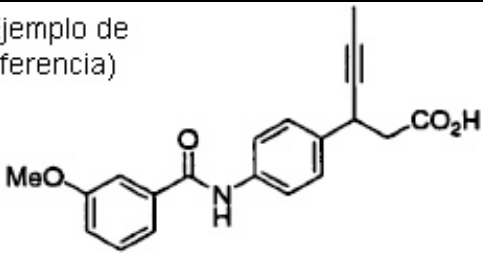
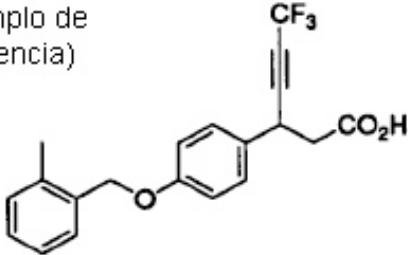
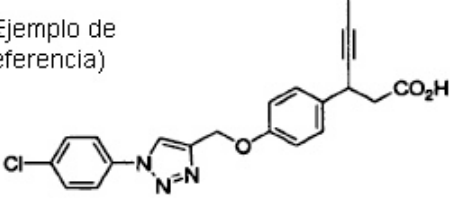
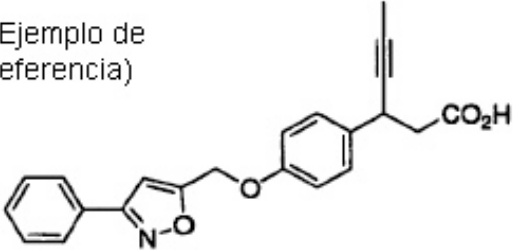
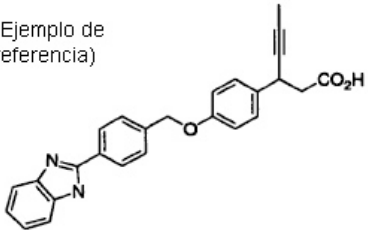
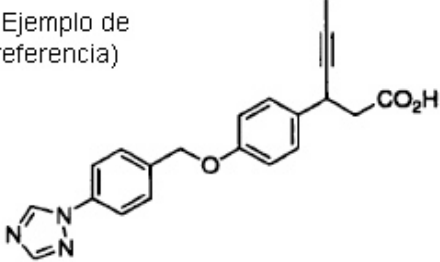
14.6	(Ejemplo de referencia) 	++
15	(Ejemplo de referencia) 	++++
17.6	(Ejemplo de referencia) 	+++
17.8	(Ejemplo de referencia) 	++
18	(Ejemplo de referencia) 	++++
23	(Ejemplo de referencia) 	++

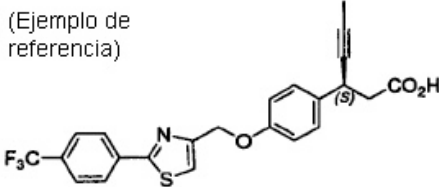
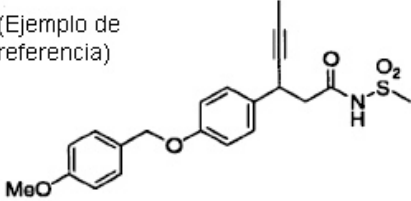
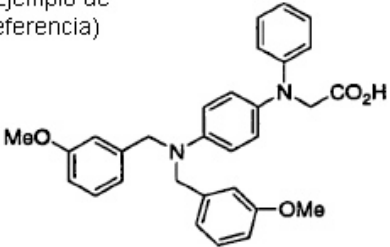
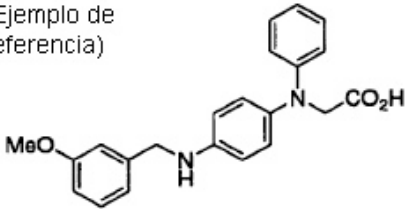
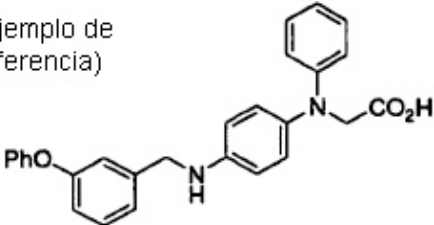
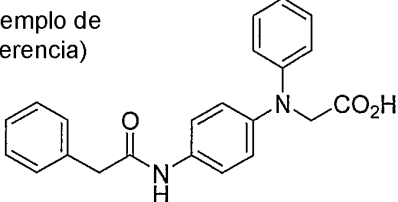
24	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
25.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
26	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
27.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
28	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
34.4	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++

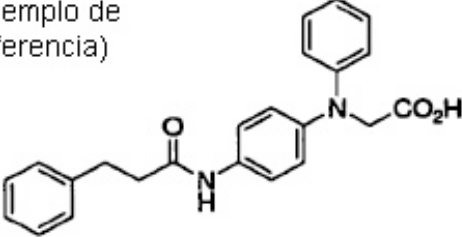
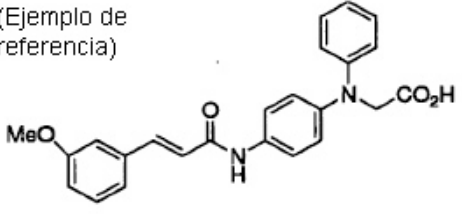
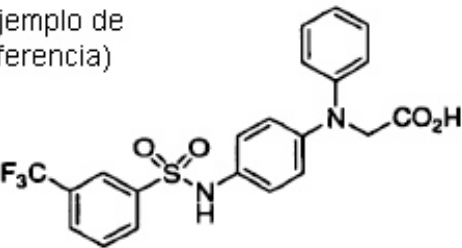
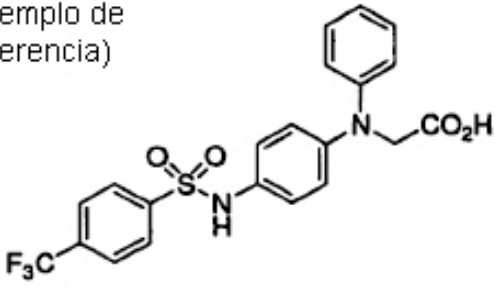
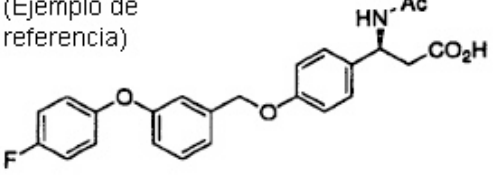
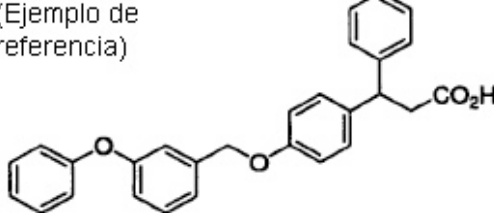
34.5	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
36.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
36.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
39.7	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
40.5	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
41	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++

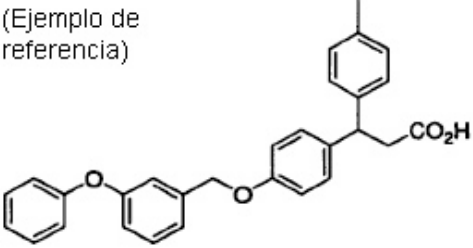
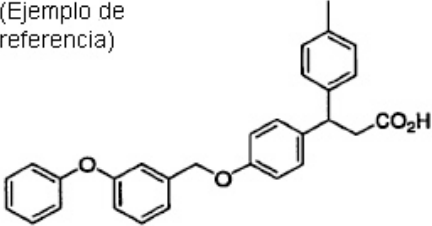
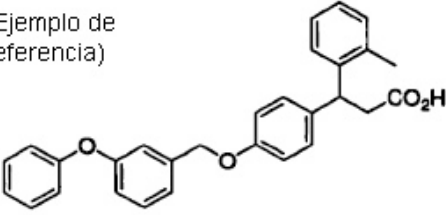
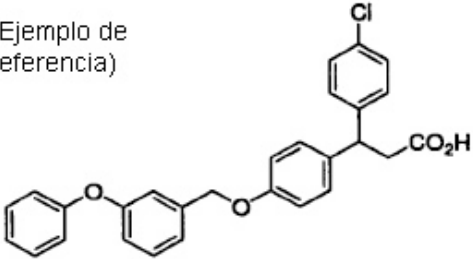
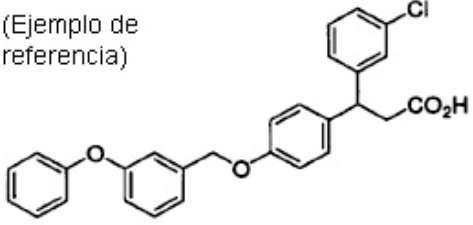
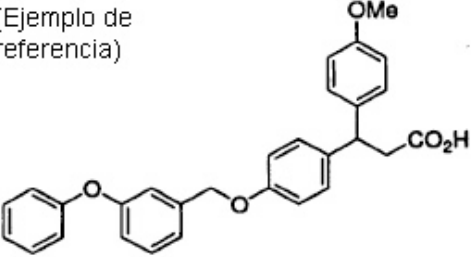
42.11	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
42.14	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
46.1	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	+++
53	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	++++
56	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	+++
62.3	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	++++

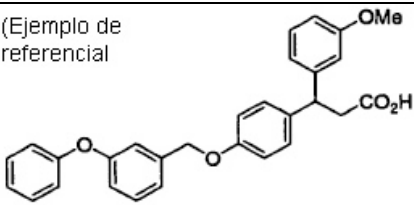
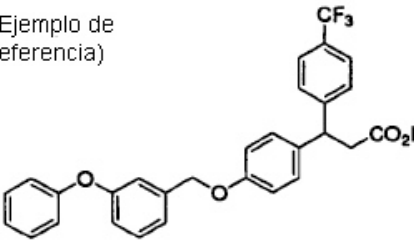
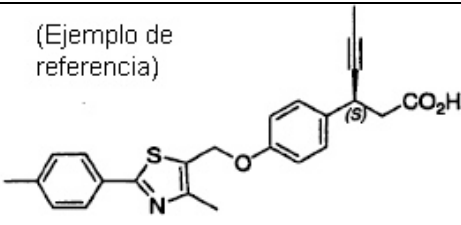
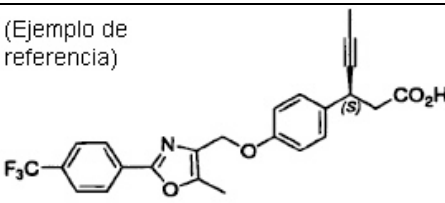
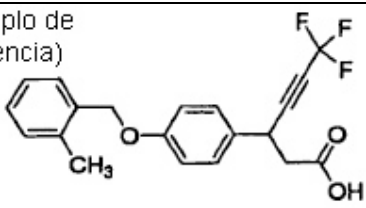
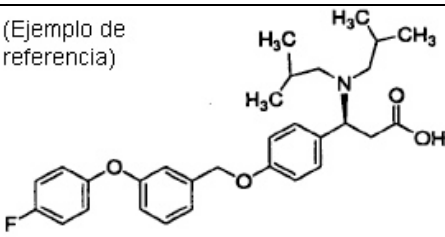
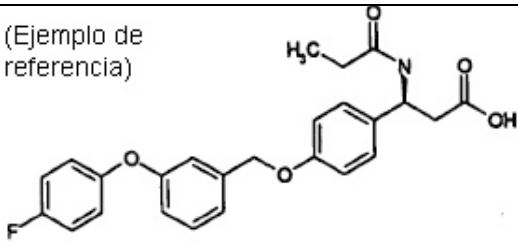
66.5	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
70.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
70.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
71	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
72	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
73	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++

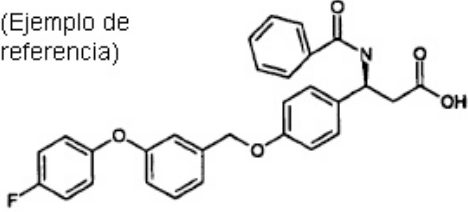
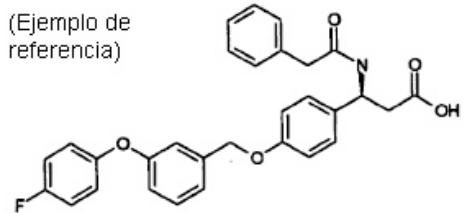
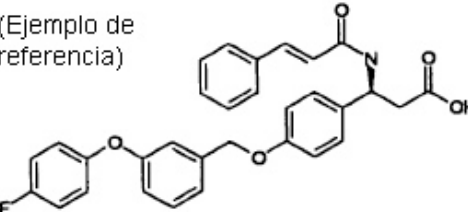
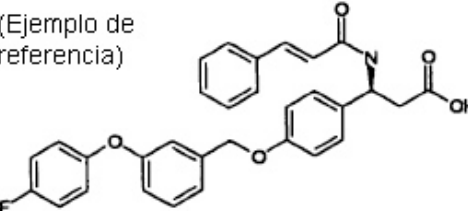
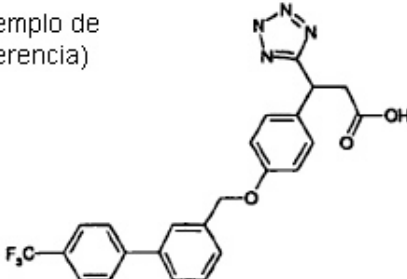
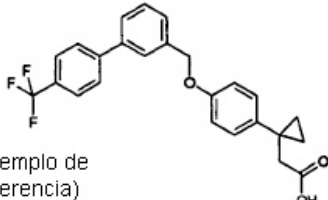
74	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
75	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+
76	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
77	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
78	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
79	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++

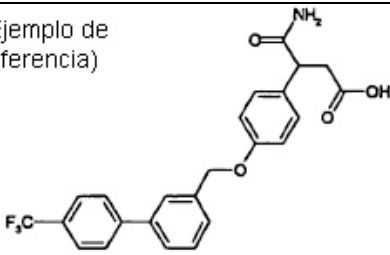
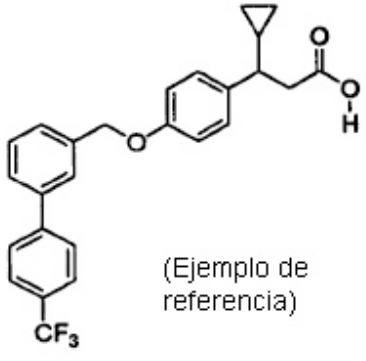
80	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++++
81	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
82.1 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
		+
82.2 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
		+
82.3 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
		+
82.4 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
		+

82.5 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
		+
82.6 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++
		+
82.7 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++++
		+
82.8 ^b	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++++
		+
83	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
84.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++++

84.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
84.3	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
84.4	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
84.5	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
84.6	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
84.7	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++

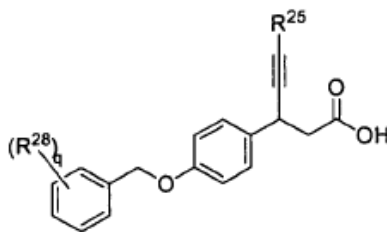
84.8	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
85.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	++
85.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++
86	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+++++
87	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+
88.1	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+
88.2	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	+

<p>88.3</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>+</p>
<p>88.4</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>+</p>
<p>88.5</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>+</p>
<p>88.6</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>+</p>
<p>88.7</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>++</p>
<p>89</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>++</p>

<p>90</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	<p>++</p>
<p>91</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	
<p>^a Intervalos de CE₅₀:</p> <ul style="list-style-type: none"> + CE₅₀ > 10 μM ++ 1 μM ≤ CE₅₀ ≤ 10 μM +++ 0,1 μM ≤ CE₅₀ < 1 μM ++++ 0,01 μM ≤ CE₅₀ < 0,1 μM +++++ CE₅₀ < 0,01 μM <p>^b Cada intervalo de CE₅₀ relativa indicado para este compuesto refleja el intervalo para una CE₅₀ observada para el compuesto cuando se determinó en ensayos realizados por separado.</p>		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (VII):



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R^{25} es H, -alquilo (C_1-C_5), -oxialquilo (C_1-C_5), arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- cada R^{28} se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupo fenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trihalometilfenilo, bencilo, fenoxilo, etoxifenilo, cianofenilo, halofenilo, halobencilo, piridilo, metoxibencilo o pirilo; y
- 10 el subíndice q es 1 ó 2.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{25} es metilo.
3. Composición farmacéutica, que comprende un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según la reivindicación 1 ó 2.
4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.
5. Compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad o estado es diabetes tipo II.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado sensible a la modulación de GPR40.
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.
8. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en el que dicho compuesto está formulado para administrarse por vía oral, por vía parenteral o de forma tópica.
9. Composición farmacéutica, que comprende el compuesto según la reivindicación 1 ó 2 y un segundo agente terapéutico como preparación combinada.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que dicho segundo agente terapéutico es una metformina o un tiazolidindiona.
11. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para su uso en la modulación de la concentración de insulina circulante en un sujeto.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el medicamento aumenta la concentración de insulina.
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el medicamento disminuye la concentración de insulina.