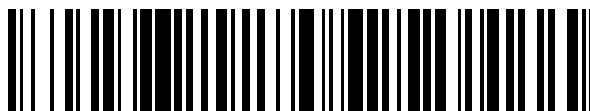


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 874**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07D 257/00 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 59/86 (2006.01)

C07C 59/90 (2006.01)

C07C 229/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2002 E 02744271 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1461323**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

12.06.2001 US 297282 P

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

06.02.2014

73 Titular/es:

**WELLSTAT THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
930 CLOPPER ROAD
GAITHERSBURG, MD 20877, US**

72 Inventor/es:

**SHARMA, SHALINI;
VON, BORSTEL, REID, W.;
HODGE, KIRVIN, L. y
BAMAT, MICHAEL, K.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 441 874 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 para el tratamiento de trastornos metabólicos

5 La diabetes mellitus es una causa principal de morbilidad y mortalidad. Glucosa en sangre crónicamente elevada conduce a complicaciones debilitantes: nefropatía, que a menudo necesita la diálisis o el trasplante renal; neuropatía periférica; retinopatía que conduce a la ceguera; ulceración de las piernas y los pies que conduce a la amputación; enfermedad del hígado graso, que a veces progresa a cirrosis; y vulnerabilidad a enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio.

10 Existen dos tipos principales de diabetes. La de tipo I o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM – siglas en inglés) es debida a una destrucción autoinmune de células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos. El brote de esta enfermedad es habitualmente en la niñez o adolescencia. El tratamiento consiste principalmente en múltiples inyecciones diarias de insulina, combinadas con un ensayo frecuente de los niveles de glucosa en
15 sangre para guiar el ajuste de la dosis de insulina, ya que insulina en exceso puede provocar hipoglucemia y la consiguiente disfunción del cerebro y otras funciones.

La de tipo II o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM – siglas en inglés) se desarrolla típicamente en
20 edad adulta. La NIDDM está asociada con una resistencia de los tejidos que utilizan glucosa tales como tejido adiposo, músculos e hígado, a las acciones de insulina. Inicialmente, las células beta de los islotes pancreáticos se compensan segregando insulina en exceso. La insuficiencia de los islotes final resulta en una descompensación y en hiperglucemia crónica. Inversamente, una insuficiencia moderada de los islotes puede proceder o coincidir con una resistencia a la insulina periférica. Existen varias clases de fármacos que son útiles para el tratamiento de
25 NIDDM: 1) liberadores de insulina, los cuales estimulan directamente la liberación de insulina que conlleva el riesgo de hipoglucemia; 2) liberadores de insulina prandial, los cuales potencian la secreción de insulina inducida por glucosa y que deben tomarse antes de cada comida; 3) biguanidas, incluida metformina, que atenúan la gluconeogénesis hepática (la cual, paradójicamente, está elevada en la diabetes); 4) sensibilizadores de insulina, por ejemplo los derivados de tiazolidindiona, rosiglitazona y pioglitazona, los cuales mejoran la capacidad de respuesta periférica a la insulina, pero que tienen efectos secundarios tales como aumento de peso, edema y toxicidad hepática ocasional; 5) inyecciones de insulina, que a menudo son necesarias en las fases tardías de la
30 NIDDM cuando los islotes han fracasado bajo una hiperestimulación crónica.

La resistencia a la insulina también se puede producir sin una hiperglucemia acusada y generalmente está asociada con aterosclerosis, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión esencial. Este grupo de anomalías constituye
35 el “síndrome metabólico” o “síndrome de resistencia a la insulina”. La resistencia a la insulina está también asociada con el hígado graso que puede progresar a inflamación crónica (NASH; siglas en inglés de “esteatohepatitis no alcohólica”), fibrosis y cirrosis. De manera acumulativa, síndromes de resistencia a la insulina, que incluyen pero se limitan a la diabetes, son la base de muchas de las causas principales de morbilidad y del fallecimiento de personas de más de 40 años.

40 A pesar de la existencia de fármacos de este tipo, la diabetes sigue siendo un problema principal y creciente para la salud pública. Complicaciones en fase tardía de diabetes consumen una gran proporción de las fuentes para el cuidado de la salud nacionales. Existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos oralmente activos que acometan de manera eficaz los defectos primarios de la resistencia a la insulina y la insuficiencia de los islotes con
45 fiebre o efectos secundarios más suaves que los fármacos existentes.

Actualmente no existen tratamientos seguros y eficaces para la enfermedad del hígado graso. Por lo tanto, dicho tratamiento sería de valor para tratar esta afección.

50 El documento US 4098816 describe composiciones farmacéuticas que se dice que tienen actividad hipolipidémica y/o hipoglucémica. Las composiciones contienen un derivado de (4-carboxifenoxi)fenil-alcano sustituido.

SUMARIO DE LA INVENCION

55 Esta invención proporciona un agente biológicamente activo según se recoge en la reivindicación 1.

Los agentes biológicamente activos descritos anteriormente tienen actividad en uno o más de los ensayos de actividad biológica descritos más adelante, que son modelos con animales establecidos de diabetes humana y síndrome de resistencia a la insulina. Por lo tanto, este tipo de agentes serían útiles en el tratamiento de la
60 diabetes y del síndrome de resistencia a la insulina. Todos los compuestos ilustrados que fueron sometidos a ensayo demostraron actividad en el ensayo o ensayos de actividad biológica en los que fueron testados.

Esta invención proporciona el uso de los agentes biológicamente activos arriba descritos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina, diabetes, caquexia, hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, obesidad, aterosclerosis o arterioesclerosis. Esta invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un agente biológicamente activo de esta invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Esta invención proporciona determinados nuevos compuestos intermedios que son útiles para producir los agentes biológicamente activos de esta invención. La invención proporciona también procedimientos para producir los agentes biológicamente activos y compuestos intermedios.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: niveles de insulina en suero en ratones C57B1/6J alimentados con una dieta con alto contenido en grasa que recibieron vehículo (control negativo), Compuesto BI, Compuesto BL, Wy14643 o rosiglitazona.

Figura 2: niveles de leptina en suero en ratones C57B1/6J alimentados con una dieta con alto contenido en grasa que recibieron vehículo (control negativo), Compuesto BI, Compuesto BL, Wy14643 o rosiglitazona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alquilo" significa un grupo alquilo lineal o de cadena ramificada. Un grupo alquilo identificado por tener un determinado número de átomos de carbono significa cualquier grupo alquilo que tenga el número de carbonos especificado. Por ejemplo, un alquilo que tenga tres átomos de carbono puede ser propilo o isopropilo; y alquilo que tenga cuatro átomos de carbono puede ser n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o t-butilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "halo" se refiere a uno o más de flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "perfluoro", tal como en perfluorometilo perfluorometoxi, significa que el grupo en cuestión tiene átomos de flúor en lugar de la totalidad de los átomos de hidrógeno.

Tal como se utiliza en esta memoria, "Ac" se refiere al grupo $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$.

Seguidamente se listan ejemplos de los compuestos biológicamente activos de la presente invención. A estos compuestos se les alude en esta memoria por su nombre químico o por el código de dos letras mostrado a continuación.

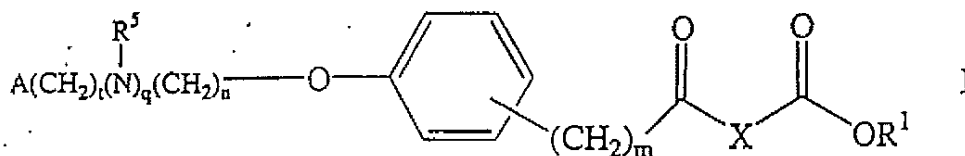
AA ácido 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AB ácido 4-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AD ácido 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AE ácido 4-(4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AG ácido 4-(4-(benciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AH ácido 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AI ácido 4-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AJ ácido 4-(4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AK 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo;
 AL ácido 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AM ácido 4-[4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)fenil]-4-oxobutírico;
 AN ácido 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AO 4-(3-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo;
 AP 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo;
 AQ 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo;
 AT ácido 4-(4-(2,5-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AU ácido 4-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AV ácido 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AW ácido 4-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 AY ácido 4-(4-(2-trifluorometilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 BA ácido 4-(2-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 BB 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-3-oxobutirato de etilo;

- BG ácido (2RS) 2-(N-acetil)-4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 BI ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 BJ ácido 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 BK 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo;
 5 BL ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico sal sódica;
 BM ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 BN ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico sal potásica;
 BO ácido 4-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico;
 10 BQ ácido 4-(3-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión transicional “que comprende” es de extremos abiertos. Una reivindicación que utilice esta expresión puede contener elementos además de los recitados en dicha reivindicación.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE COMPUESTOS ACTIVOS

En una realización del agente de Fórmula I', el agente es un compuesto de la fórmula:



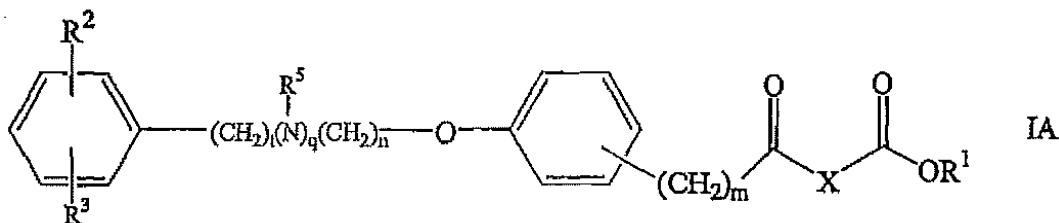
20 en donde n es 1 ó 2; m es 0 ó 1; q es 0 ó 1; t es 0 ó 1; R⁵ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; A es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi; o X es -CH₂CH₂- o -CH₂CH(NHAc)-, y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

25 En diferentes realizaciones del agente de Fórmula I, R¹ es hidrógeno o etilo; q es 0; o X es -CH₂CH₂-.

30 En otra realización del agente de Fórmula I, A es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi, cada uno de halo es independientemente flúor o cloro. En una realización específica, cada uno de los sustituyentes halo en el anillo de fenilo A es flúor. En una realización más específica, el anillo de fenilo A está sustituido con 2 grupos flúor. En una realización específica, el alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi o perfluoroalcoxi tiene 1 átomo de carbono.

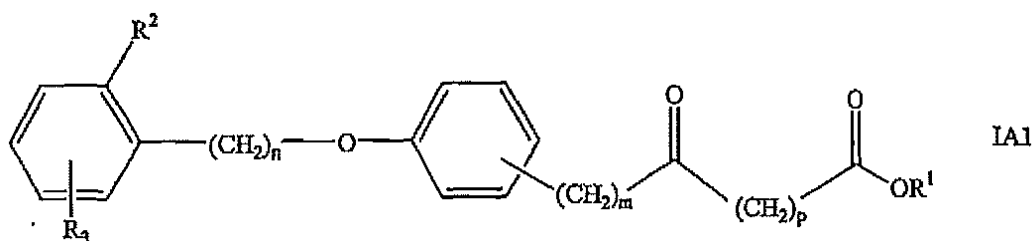
En otra realización del agente de Fórmula I, q es 1 y R⁵ es metilo.

35 En otra realización, el agente es un compuesto de la fórmula:



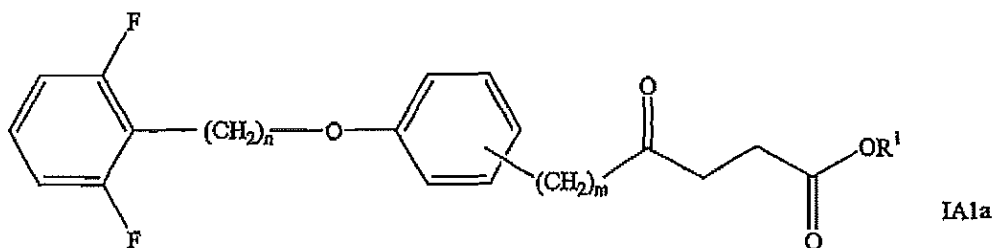
40 en donde n es 1 ó 2; m es 0 ó 1; q es 0 ó 1; t es 0 ó 1; R² y R³ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi; R⁵ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; y X es -CH₂- y R¹ es etilo; o X es -CH₂CH₂- o -CH₂CH(NHAc)-, y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización más específica, R¹ es hidrógeno o etilo. Ejemplos de compuestos de fórmula IA incluyen Compuesto AM y Compuesto BG.

45 En una realización específica, el agente es un compuesto de la fórmula:



en donde n es 1 ó 2; m es 0 ó 1; p es 1 y R¹ es etilo; o p es 2 y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; R² y R³ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi; o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización más específica, R¹ es hidrógeno o etilo. Todavía en una realización más específica, uno de R² y R³ es hidrógeno o halo y el otro es halo. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AD, Compuesto AE y Compuesto AI. En otra realización todavía más específica, R² es flúor y R³ es hidrógeno. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AA, Compuesto AJ, Compuesto AK y Compuesto AO. Todavía en otra realización más específica, R² es flúor y R³ es flúor. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AU, Compuesto AV y Compuesto BB.

En una realización más específica, el agente es un compuesto de la fórmula:



en donde n es 1 ó 2; m es 0; R¹ es H o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AH, Compuesto AQ, Compuesto AW y Compuesto BA. Todavía en una realización más específica, uno de R² y R³ es metilo, metoxi o perfluorometilo, y el otro es hidrógeno o metilo. En una realización, R² es metilo, metoxi o perfluorometilo, y R³ es hidrógeno. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AB, Compuesto AL, Compuesto AN, Compuesto AP y compuesto AY. En otra realización, R² es metilo y R³ es metilo. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AT y Compuesto BI. En otra realización, R² es hidrógeno y R³ es hidrógeno. Ejemplos de compuestos de este tipo incluyen Compuesto AG.

USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Esta invención proporciona un agente biológicamente activo según se describe en esta memoria, eficaz para tratar la afección para uso en un método para tratar a un sujeto mamífero con una afección seleccionada del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina y diabetes (tanto diabetes esencial primaria tal como diabetes de Tipo I o diabetes de Tipo II como diabetes no esencial secundaria). De acuerdo con el método de esta invención, se puede reducir un síntoma de diabetes o la posibilidad de desarrollar un síntoma de diabetes tal como aterosclerosis, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración del pie y cataratas, estando cada uno de estos síntomas asociados con la diabetes. Esta invención proporciona también un agente biológicamente activo según se describe en esta memoria, eficaz para tratar la afección para uso en un método para tratar hiperlipidemia. Tal como se muestra en los Ejemplos, los compuestos reducen los triglicéridos y ácidos grasos libres en suero en animales hiperlipidémicos. Esta invención proporciona también un agente biológicamente activo según se describe en esta memoria, eficaz para tratar la caquexia para uso en un método para tratar la caquexia. Esta invención proporciona también un agente biológicamente activo según se describe en esta memoria, eficaz para tratar la afección para uso en un método para tratar la obesidad. Esta invención proporciona también un agente biológicamente activo según se describe en esta memoria, eficaz para tratar la afección para uso en un método para tratar una afección seleccionada de aterosclerosis o arterioesclerosis. Los agentes activos de esta invención son eficaces para tratar la hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, caquexia, obesidad, aterosclerosis o arterioesclerosis, tenga o no el sujeto diabetes o síndrome de resistencia a la insulina. El agente se puede administrar por cualquier vía convencional de la administración sistémica. Preferiblemente, el agente se administra por vía oral. Otras vías de administración que se pueden utilizar de acuerdo con esta invención incluyen la vía rectal, parenteral, mediante inyección (p. ej. inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal) o nasal.

Realizaciones adicionales de cada uno de los usos y métodos de tratamiento de esta invención comprenden administrar una cualquiera de las realizaciones de los agentes biológicamente activos arriba descritos. En el interés de evitar una redundancia innecesaria, no se repite cada uno de estos agentes y grupos de agentes, sino que se incorporan en esta descripción de usos y métodos de tratamiento como si se repitieran.

Muchas de las enfermedades o trastornos que son acometidos por los compuestos de la invención caen dentro de dos categorías amplias: síndromes de resistencia a la insulina y consecuencias de hiperglucemia crónica. La desregulación del metabolismo de combustible, especialmente resistencia a la insulina, que puede producirse en ausencia de diabetes (hiperglucemia persistente) per se, está asociada con una diversidad de síntomas, incluidos hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad, hipertensión esencial, enfermedad del hígado graso (NASH; esteatohepatitis no alcohólica) y, especialmente en el contexto del cáncer o enfermedad inflamatoria sistémica, caquexia. La caquexia también se puede producir en el contexto de diabetes de Tipo I o diabetes de Tipo II de fase tardía. Al mejorar el metabolismo de combustible de tejidos, los agentes activos de la invención son útiles para prevenir o mejorar enfermedades y síntomas asociados con resistencia a la insulina, tal como se demuestra en animales en los Ejemplos. Aun cuando un grupo de signos y síntomas asociados con resistencia a la insulina pueden coexistir en un paciente individual, en muchos casos sólo puede dominar un síntoma debido a diferencias individuales en vulnerabilidad de los muchos sistemas fisiológicos afectados por resistencia a la insulina. No obstante, dado que la resistencia a la insulina es el contribuyente principal de muchas afecciones patológicas, fármacos que acometen este defecto celular y molecular son útiles para la prevención o mejora de virtualmente cualquier síntoma en cualquier sistema de órganos, que puedan ser debidos a o exacerbados por una resistencia a la insulina.

Cuando la resistencia a la insulina y la concurrente producción inadecuada de insulina por parte de los islotes pancreáticos son lo suficientemente serias, se produce una hiperglucemia crónica, que define al brote de diabetes mellitus de Tipo II (NIDDM). Además de los trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina arriba indicados, también se producen síntomas secundarios a la hiperglucemia en pacientes con NIDDM. Estos incluyen nefropatía, neuropatía periférica, retinopatía, enfermedad microvascular, ulceración de las extremidades y consecuencias de la glucosilación no enzimática de proteínas, p. ej. daños al colágeno y a otros tejidos conjuntivos. La atenuación de la hiperglucemia reduce la tasa de brote y la gravedad de estas consecuencias de diabetes. Dado que, como se demuestra en los Ejemplos, agentes activos y composiciones de la invención ayudan a reducir la hiperglucemia en diabetes, son útiles para la prevención y la mejora de complicaciones de la hiperglucemia crónica.

Tanto sujetos mamíferos humanos como no humanos pueden ser tratados de acuerdo con el método de tratamiento de esta invención. La dosis óptima de un agente activo particular de la invención para un sujeto particular se puede determinar en el ámbito clínico por un médico experto. En el caso de la administración oral a un ser humano para el tratamiento de trastornos relacionados con resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, caquexia u obesidad, el agente se administra generalmente en una dosis diaria de 1 mg a 400 mg, administrada una vez o dos veces al día. Para la administración por vía oral a un ser humano, la dosis diaria preferida anticipada de Compuesto AH es de 100 mg a 400 mg; de Compuesto AW es de 30 a 300 mg; y de Compuesto BI es de 10 a 200 mg. En el caso de la administración oral a un ratón, el agente se administra generalmente en una dosis diaria de 1 a 300 mg del agente por kilogramo de peso corporal. Agentes activos de la invención se utilizan como monoterapia en diabetes o síndrome de resistencia a la insulina, o en combinación con uno o más de otros fármacos con utilidad en estos tipos de enfermedades, p. ej. agentes de liberación de insulina, liberadores de insulina prandial, biguanidas o la propia insulina. Fármacos adicionales de este tipo se administran de acuerdo con la práctica clínica convencional. En algunos casos, los agentes de la invención mejorarán la eficacia de otras clases de fármacos, permitiendo dosis menores (y, por lo tanto, menos tóxicas) de este tipo de agentes a administrar a pacientes con resultados terapéuticos satisfactorios. Intervalos de dosis seguros y eficaces establecidos en seres humanos para compuestos representativos son: metformina 500 a 2550 mg/día; gliburida 1,25 a 20 mg/día; GLUCOVANCE (formulación combinada de metformina y gliburida) 1,25 a 20 mg/día de gliburida y 250 a 2000 mg/día de metformina; atorvastatina 10 a 80 mg/día; lovastatina 10 a 80 mg/día; pravastatina 10 a 40 mg/día; y simvastatina 5-80 mg/día; clofibrato 2000 mg/día; gemfibrozil 1200 a 2400 mg/día, rosiglitazona 4 a 8 mg/día; pioglitazona 15 a 45 mg/día; acarbosa 75-300 mg/día; repaglinida 0,5 a 16 mg/día.

Diabetes mellitus de Tipo I: un paciente con diabetes de Tipo I gestiona su enfermedad principalmente mediante la auto-administración de una o varias dosis de insulina al día, con vigilancia frecuente de la glucosa en sangre para permitir un ajuste de la dosis y una cadencia de la administración de insulina apropiados. La hiperglucemia crónica conduce a complicaciones tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración de los pies y mortalidad temprana; la hipoglucemia debida a una dosificación excesiva de insulina puede provocar una disfunción cognitiva o inconsciencia. Un paciente con diabetes de Tipo I es tratado con 1 a 400 mg/día de un agente activo de esta

invención, p. ej. 50 a 400 mg/día de Compuesto AH, en forma de comprimido o cápsula, ya sea como una dosis única o una dosis dividida. El efecto anticipado será una reducción en la dosis o frecuencia de administración de insulina requerida para mantener la glucosa en sangre en un nivel satisfactorio, y una incidencia y gravedad reducidas de episodios hipoglucémicos. El resultado clínico es vigilado por la medición de la glucosa en sangre y la hemoglobina glucosilada (un índice de idoneidad de control glucémico integrado a lo largo de un período de varios meses), así como por incidencia y gravedad reducidas de complicaciones típicas de la diabetes. Un agente biológicamente activo de esta invención puede ser administrado junto con el trasplante de islotes para ayudar a mantener la eficacia anti-diabética del trasplante de los islotes.

Diabetes mellitus de Tipo II: un paciente típico con diabetes de Tipo II (NIDDM) gestiona su enfermedad mediante programas de dieta y ejercicio, así como tomando medicaciones tales como metformina, gliburida, repaglinida, rosiglitazona o acarbosa, todas las cuales proporcionan una cierta mejora en el control glucémico en algunos pacientes, pero ninguna de las cuales está exenta de efectos secundarios o de un fracaso final del tratamiento debido al progreso de la enfermedad. La insuficiencia de los islotes se produce a lo largo del tiempo en pacientes con NIDDM, necesitando inyecciones de insulina en una gran fracción de pacientes. Se anticipa que el tratamiento diario con un agente activo de la invención (con o sin clases adicionales de medicación antidiabética) mejorará el control glucémico, reducirá la tasa de insuficiencia de los islotes y reducirá la incidencia y gravedad de síntomas típicos de diabetes. Además, agentes activos de la invención reducirán contenidos elevados en triglicéridos y ácidos grasos en suero, reduciendo con ello el riesgo de una enfermedad cardiovascular, una causa principal de la muerte de pacientes diabéticos. Intervalos de dosis diaria adecuados para compuestos seleccionados de la invención para el tratamiento de NIDDM (ya sea como monoterapia o en combinación con otros fármacos antidiabéticos) son de 50 mg a 400 mg de Compuesto AH, de 15 mg a 300 mg de Compuesto AW o de 5 mg a 200 mg de Compuesto BI. Como en el caso para todos los otros agentes terapéuticos para la diabetes, la optimización de la dosis se realiza en pacientes individuales de acuerdo con la necesidad, el efecto clínico y la susceptibilidad a efectos secundarios.

Hiperlipidemia: Niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres en sangre afectan a una fracción sustancial de la población y son un factor de riesgo importante para la aterosclerosis y el infarto de miocardio. Agentes activos de la invención son útiles para reducir los triglicéridos circulantes y los ácidos grasos libres en pacientes hiperlipidémicos. Intervalos de dosis diaria adecuados para compuestos seleccionados de la invención para el tratamiento de la hipertrigliceridemia son de 50 mg a 400 mg de Compuesto AH, de 15 mg a 300 mg de Compuesto AW o de 5 mg a 200 mg de Compuesto BI. Pacientes hiperlipidémicos tienen a menudo también elevados niveles de colesterol en sangre, lo cual aumenta el riesgo de una enfermedad cardiovascular. Fármacos reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas") pueden ser administrados a pacientes hiperlipidémicos además de agentes de la invención, opcionalmente incorporados en la misma composición farmacéutica.

Enfermedad del hígado graso: una fracción sustancial de la población está afectada por la enfermedad del hígado graso, también conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH); NASH está a menudo asociada con la obesidad y la diabetes. Esteatosis hepática, la presencia de gotitas de triglicéridos con hepatocitos, predispone al hígado a una inflamación crónica (detectada en muestras de biopsia como infiltración de leucocitos inflamatorios), que pueden conducir a fibrosis y cirrosis. La enfermedad del hígado graso es generalmente detectada observando los niveles en suero elevados de enzimas específicas para el hígado tales como las transaminasas ALT y AST, que sirven como índices de la lesión de hepatocitos, así como por la presentación de síntomas que incluyen fatiga y dolor en la región del hígado, a pesar de que el diagnóstico definitivo requiere a menudo de una biopsia. Tal como se muestra en los Ejemplos, compuestos de la invención, p. ej. Compuesto AW, reducen las transaminasas hepáticas en suero y el contenido de grasa en el hígado en un modelo de animales establecido de NASH (ratones obesos ob/ob) y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso. Un intervalo de dosis apropiado de Compuesto AW para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso es 15 a 300 mg/día. El beneficio anticipado es una reducción en la inflamación del hígado y en el contenido en grasas, dando como resultado una atenuación, paralización o inversión del progreso de NASH hacia la fibrosis y cirrosis.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente biológicamente activo según se describe en esta memoria y un soporte farmacéuticamente aceptable. Realizaciones adicionales de la composición farmacéutica de esta invención comprenden una cualquiera de las realizaciones de los agentes biológicamente activos arriba descritos. En el interés de evitar una redundancia innecesaria, cada uno de estos agentes y grupo de agentes no se repite, sino que se incorpora en esta descripción de composiciones farmacéutica como si se repitieran.

Preferiblemente, la composición está adaptada para la administración por vía oral, p. ej. en forma de un

comprimido, comprimido revestido, gragea, cápsula de gelatina dura o blanda, disolución, emulsión o suspensión. El general, la composición oral comprenderá de 1 mg a 400 mg de un agente de este tipo. Es conveniente que el sujeto trague uno o dos comprimidos, comprimidos revestidos, grageas o cápsulas de gelatina al día. Por consiguiente, composiciones orales preferidas para el tratamiento de seres humanos comprenden de 50 mg a 400 mg de Compuesto AH, de 15 mg a 300 mg de Compuesto AW o de 5 mg a 200 mg de Compuesto BI. Sin embargo, la composición también puede estar adaptada para la administración por cualesquiera otros medios convencionales de la administración sistémica, incluida la vía rectal, p. ej. en forma de supositorios, por vía parenteral p. ej. en forma de disoluciones para inyección, o por vía nasal.

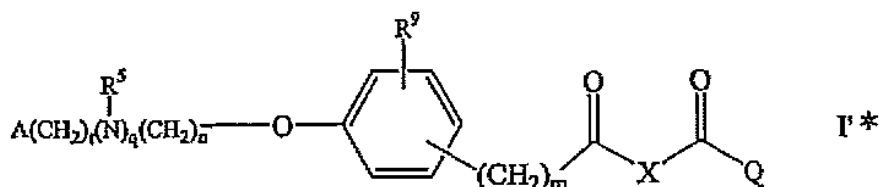
Los compuestos biológicamente activos se pueden procesar con soportes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de composiciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares se pueden utilizar, por ejemplo, como vehículos de este tipo para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, habitualmente no se requieren, sin embargo, soportes en caso de cápsulas de gelatina blanda que no sean la propia gelatina blanda. Soportes adecuados para la producción de disoluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Soportes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además de ello, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saboreantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de revestimiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas, particularmente agentes antiabéticos o hipolipidémicos que actúan a través de mecanismos distintos en los que se fundamentan los efectos de los compuestos de la invención. Agentes que pueden combinarse ventajosamente con compuestos de la invención en una formulación única incluyen, pero no se limitan a biguanidas tales como metformina, agentes liberadores de insulina tales como el liberador de insulina de sulfonilurea gliburida y otros liberadores de insulina de sulfonilurea, fármacos reductores del colesterol tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa "estatina" tales como atrovastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina, agonistas de PPAR-alfa tales como clofibrato y gemfibrozil, agonistas de PPAR-gamma tales como tiazolidindionas (p. ej. rosiglitazona y pioglitazona, inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbona (que inhiben la digestión del almidón) y liberadores de insulina prandial tales como repaglinida. Las cantidades de agentes complementarios combinados con compuestos de la invención en formulaciones únicas están de acuerdo con las dosis utilizadas en la práctica clínica convencional. Intervalos de dosis seguros y eficaces establecidos para determinados compuestos representativos se recogen anteriormente.

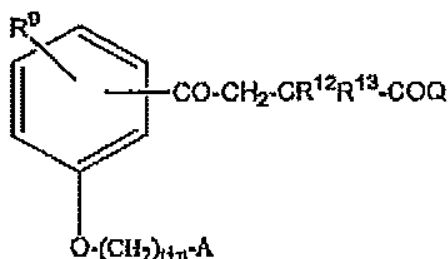
ESQUEMAS DE REACCIÓN

Los compuestos biológicamente activos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

En términos generales, se pueden preparar compuestos de fórmula I* tal como se muestra a continuación (obsérvese que algunos de los compuestos no caen dentro del alcance de las reivindicaciones).



El compuesto de fórmula I*, en que X es $-\text{CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$, q y m son 0, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 carbonos, es decir compuestos de fórmula:



en donde A es como se describe arriba y R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o metilo, se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula VI a través del esquema de reacción en el Esquema 1.

5 En el esquema de reacción del Esquema 1, A, t, n y R^9 son como antes. R^6 es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o metilo, e Y es un grupo lábil.

10 El compuesto de fórmula VI se convierte en el compuesto de fórmula VIII a través de la reacción de la etapa (a) utilizando la condensación de Mitsunobu de VI con VII, utilizando trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Se pueden utilizar cualquiera de las condiciones convencionalmente utilizadas en reacciones de Mitsunobu para llevar a cabo la reacción de la etapa (a).

15 El compuesto de fórmula VIII también se puede preparar eterificando o alquilando el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula IX como en la reacción de la etapa (b). En el compuesto de fórmula IX, Y puede ser cualquier grupo lábil convencional tal como mesiloxi, tosiloxi o un haluro. Se puede utilizar cualquier método convencional de eterificación de un grupo hidroxilo a través de la reacción con un haluro o grupo lábil para llevar a cabo la reacción de la etapa (b). La reacción de la etapa (b) se prefiere frente a la etapa (a), si el compuesto de fórmula IX está fácilmente disponible.

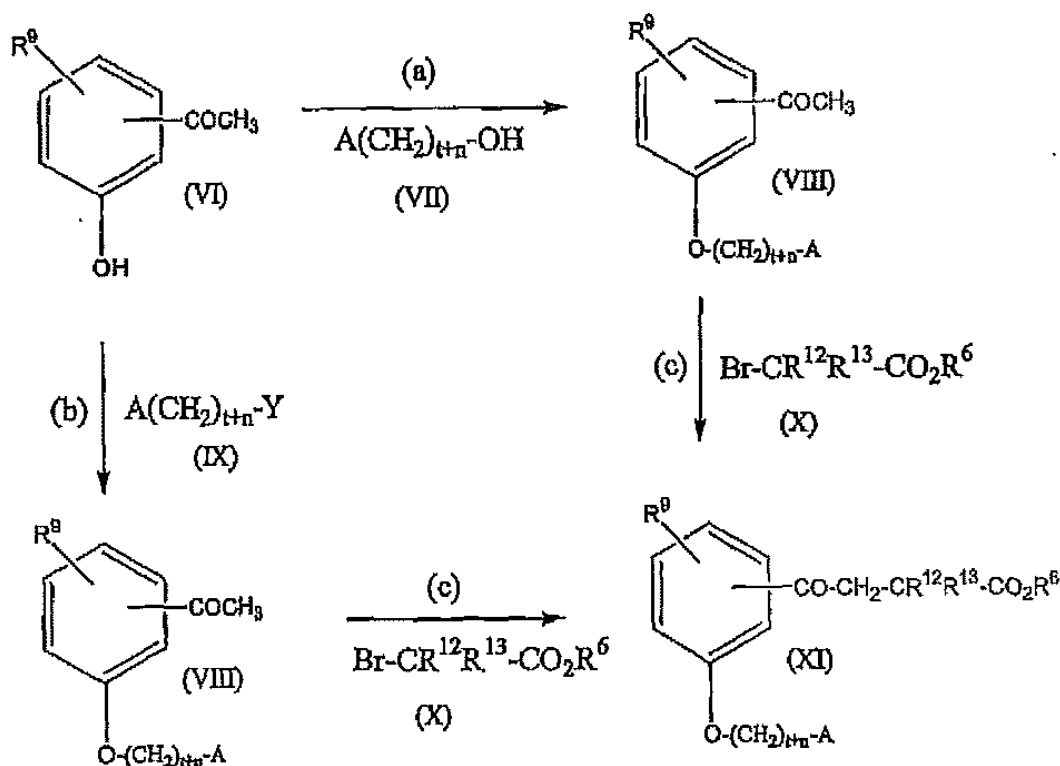
20 El compuesto de fórmula VIII se convierte en el compuesto de fórmula XI a través de la reacción de la etapa (c) alquilando el compuesto de fórmula VIII con el compuesto de fórmula X. Esta reacción se lleva a cabo utilizando una base convencional que convierte acetofenona en un 3-ceto éster (es decir, gamma-ceto éster). En la reacción de la etapa (c) se puede utilizar cualquier base convencional para este fin. Al llevar a cabo esta reacción, se prefiere generalmente utilizar sales de metales alcalinos de hexametildisilazano tales como bis(trimetilsilil)amiduro de litio como base. En general, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5:1). Para llevar a cabo la reacción de la etapa (c) se puede utilizar cualquiera de las condiciones convencionales en reacciones de alquilación de este tipo.

30 El compuesto de fórmula XI es el compuesto de fórmula I', en que R^1 es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. El compuesto de fórmula XI se puede convertir en el ácido libre, es decir, el compuesto de fórmula I', en que R^1 es H, mediante hidrólisis del éster. Cualquier método convencional de esta hidrólisis del éster producirá el compuesto de fórmula I', en que R^1 es H.

35 El compuesto de fórmula general VII se puede preparar reduciendo el correspondiente ácido de fórmula A- $(CH_2)_{t+n}CO_2H$. La reacción se lleva a cabo primero mediante esterificación del compuesto de fórmula A- $(CH_2)_{t+n}CO_2H$ con yoduro de metilo, seguido de reducción utilizando una base convencional, por ejemplo hidruro de litio y aluminio o similar, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano o similar. Para llevar a cabo esta reacción se pueden utilizar cualquiera de las condiciones convencionales en reacciones de reducción de este tipo.

40

Esquema 1

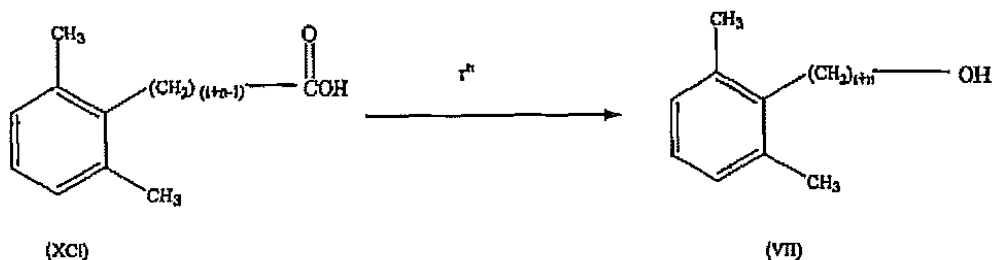


El compuesto de fórmula VII, en que A es 2,6-dimetil-fenilo, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XCI a través del esquema de reacción en el Esquema 2.

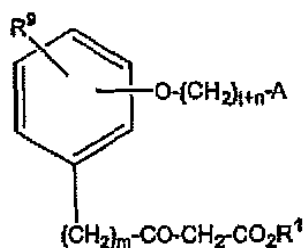
- 5 En el Esquema 2, el compuesto de fórmula XCI se puede convertir en el compuesto de fórmula VII mediante esterificación con yoduro de metilo, seguido de reducción con hidruro de litio y aluminio a través de la reacción de la etapa (r"). La reacción de la etapa (r") se puede llevar cabo utilizando un agente reductor convencional. Al llevar a cabo esta reacción, se prefiere generalmente utilizar hidruro de litio y aluminio como agente reductor. Para llevar a cabo esta reacción, se pueden utilizar cualesquiera de las condiciones convencionales en reacciones de reducción.

10

Esquema 2



- 15 El compuesto de fórmula I*, en que X es $-\text{CH}_2-$, q es 0, m es 1, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describe arriba, R^1 es etilo y R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XII, en donde m es como arriba, a través del

esquema de reacción en el Esquema 3.

En el Esquema 3, A es como antes, Y es un grupo lábil tal como haluro, mesiloxi o tosiloxi. Y¹ es cloro.

5 En el Esquema 3, el compuesto de fórmula XII se convierte en el éster etílico de fórmula XIII utilizando etanol a través de la reacción de la etapa (d). Para llevar a cabo esta reacción se puede utilizar cualquier método convencional de convertir ácido en éster etílico.

10 El compuesto de fórmula XIII se puede convertir en el compuesto de fórmula XIV de la misma manera que la descrita en relación con la reacción de la etapa (a) o (b) antes en esta memoria.

En la etapa de (f), el compuesto de fórmula XIV se hidroliza para producir el compuesto de fórmula XV. Para llevar a cabo esta reacción se puede utilizar cualquier método convencional de hidrólisis en condiciones básicas para hidrolizar éster.

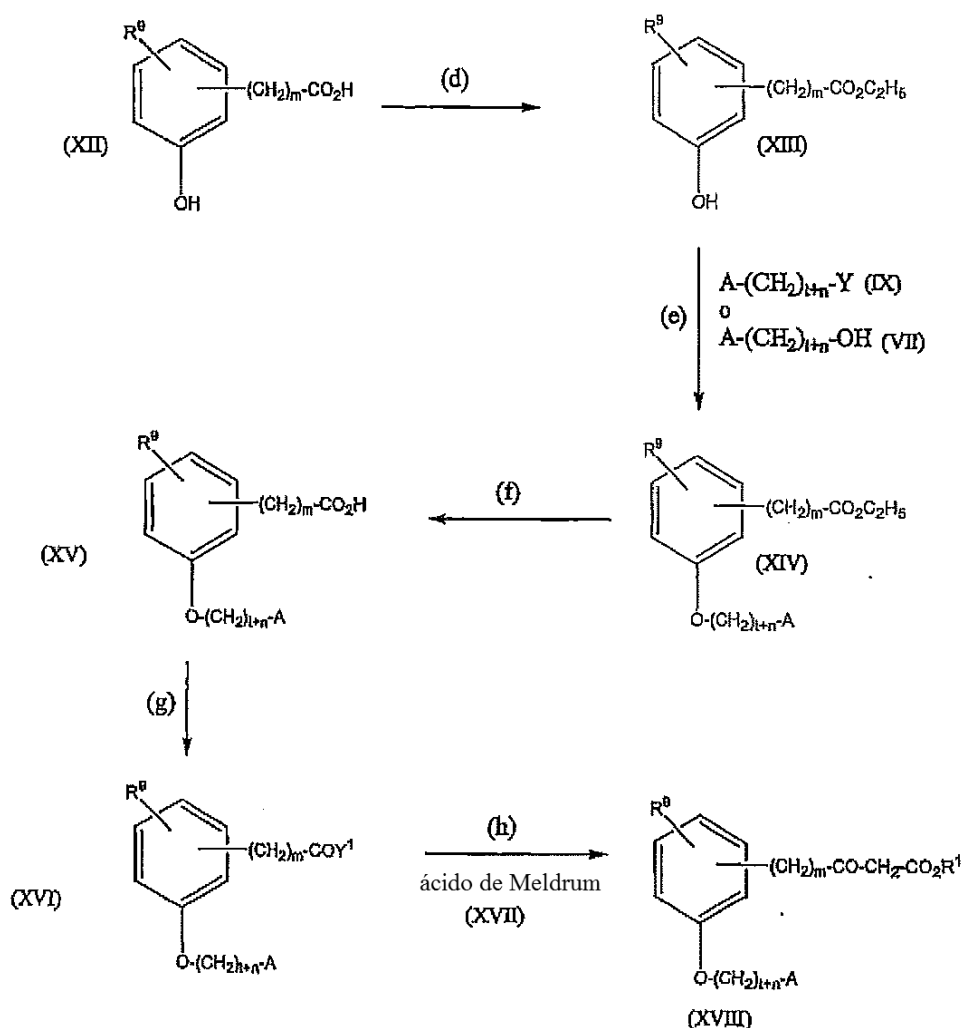
15 El compuesto de fórmula XV se convierte en el cloruro de ácido de fórmula XVI a través de la reacción de la etapa (g) mediante reacción con cloruro de tionilo. Para llevar a cabo esta reacción de la etapa (g) se puede utilizar cualquiera de los métodos convencionales de convertir ácido en haluro de ácido.

20 El compuesto de fórmula XVII se hace reaccionar con cloruro de ácido de fórmula XVI para producir el compuesto de fórmula XVIII a través de la reacción de la etapa (h). Se puede utilizar cualquier base convencional para llevar a cabo esta reacción, siendo la base preferida piridina. Los ácidos de Meldrum acilados resultantes no se aislaron y, en su lugar, después del tratamiento, se sometieron a reflujo en etanol absoluto para dar los 2-cetoésteres. Se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para llevar a cabo la reacción de la etapa (h).

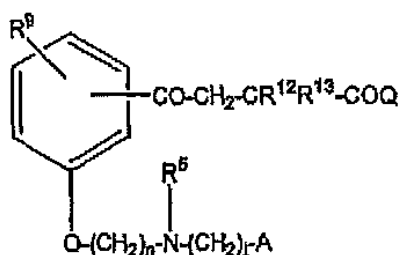
25 El compuesto de fórmula XVIII es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es etilo.

30

35 Esquema 3



El compuesto de fórmula I*, en que q es 1, R^5 es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, en que X es $-CH_2CR^{12}R^{13}$, m es 0, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:



- 5 en donde A es como arriba, R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o metilo, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR^1 , en que R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 carbonos, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIX, en donde t y A son como arriba, a través del esquema de reacción en el Esquema 4.
- 10 En el Esquema 4, t, n, A, R^1 , R^9 , R^{12} , R^{13} y R^5 son como arriba, R^6 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. Y^1 es cloro.

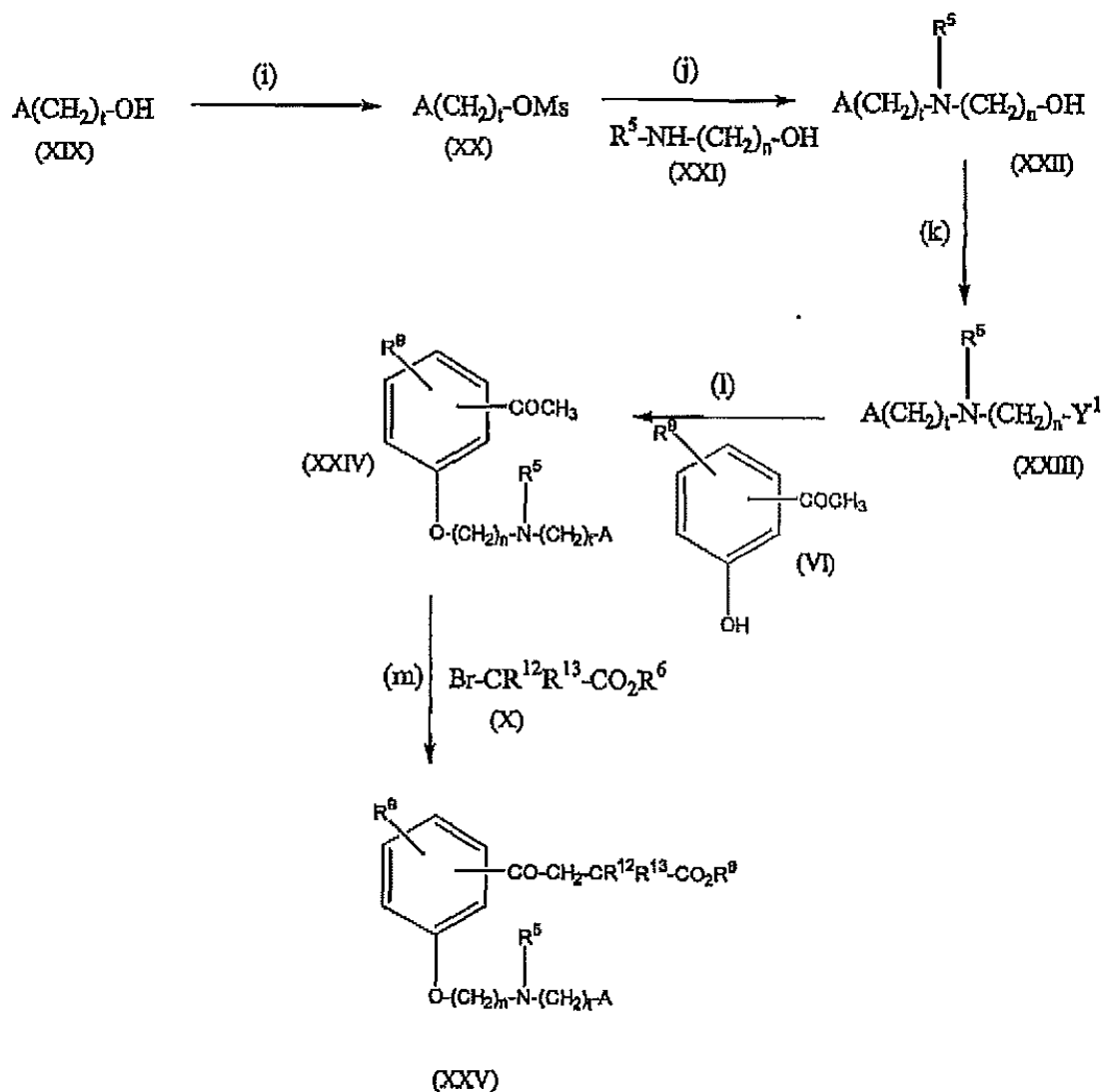
En el Esquema 4, el compuesto de fórmula XIX se mesila para proporcionar el compuesto de fórmula XX a través de la reacción de la etapa (i). Se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para llevar a cabo la mesilación. El compuesto de fórmula XX se calienta luego con el compuesto de fórmula XXI para producir el compuesto de fórmula XXII. En la reacción de la etapa (j) se puede utilizar cualquiera de las condiciones convencionales para producir amino alcohol.

En el compuesto de fórmula XXII, el alcohol es desplazado luego por cloro, tratando el compuesto de fórmula XXII con cloruro de tionilo para producir el compuesto de fórmula XXIII a través de la reacción de la etapa (k). Para llevar a cabo esta reacción se puede utilizar cualquier método convencional para desplazar alcohol con halo.

5 El compuesto de fórmula XXIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI en presencia de una base utilizando dimetilformamida como disolvente a través de la reacción de la etapa (1) para producir el correspondiente compuesto de fórmula XXIV. La posición de los sustituyentes en el compuesto de fórmula VI, determinará la posición de los sustituyentes en el compuesto de fórmula XXIV. Para llevar a cabo la reacción de la etapa (1) se puede utilizar cualquier método convencional de eterificación de un grupo hidroxilo en presencia de una base (siendo la base preferida carbonato de potasio) con un haluro. El compuesto de fórmula XXIV se
10 convierte en el compuesto de fórmula XXV a través de la reacción de la etapa (m) alquilando el compuesto de fórmula XXIV con el compuesto de fórmula X en presencia de silil-amida de metal alcalino como base (p. ej. hexametildisilano de litio o hexametildisilano de sodio). Esta reacción se lleva cabo de la misma manera que la descrita en relación con la reacción de la etapa (c) del Esquema 1.

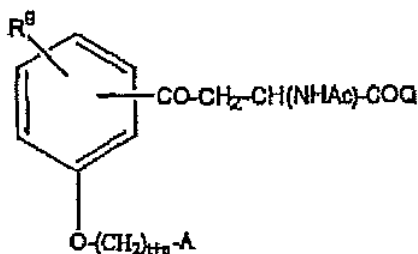
15 El compuesto de fórmula XXV es el compuesto de fórmula I^{*}, en que R¹ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono. El compuesto de fórmula XXV se puede convertir en el ácido libre, es decir el compuesto de fórmula I^{*}, en que R¹ es H, mediante hidrólisis del éster. Cualquier método convencional de la hidrólisis del éster
20 producirá el compuesto de fórmula I^{*}, en que R¹ es H.

Esquema 4



El compuesto de fórmula I*, en que X es $-CH_2CH(NHAc)-$, m es 0, q es 0, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:

5



en donde A es como arriba, R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR^1 , en que R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 7 carbonos, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VIII a través del esquema de reacción en el Esquema 5.

10

En el Esquema 5, t, n, A, R^9 y R^1 son como arriba. R^7 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono.

El compuesto de fórmula VIII se prepara de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (a) o (b) en el Esquema 1.

15

El compuesto de fórmula VIII se convierte en el compuesto de fórmula XXVI mediante bromación selectiva del resto metil-cetona a través de la reacción de la etapa (n), tratando el compuesto de fórmula VIII con CuBr_2 . Para llevar a cabo la reacción de la etapa (n) se puede utilizar cualesquiera condiciones de bromación selectiva para convertir metil-cetona en 1-bromocetona.

5 El compuesto de fórmula XXVI se puede convertir en el compuesto de fórmula XXVIII a través de reacción de la etapa (o) tratando el compuesto de fórmula XXVI con la sal sódica del compuesto de fórmula XXVII en etanol. Para llevar a cabo esta reacción se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para esta reacción de alquilación.

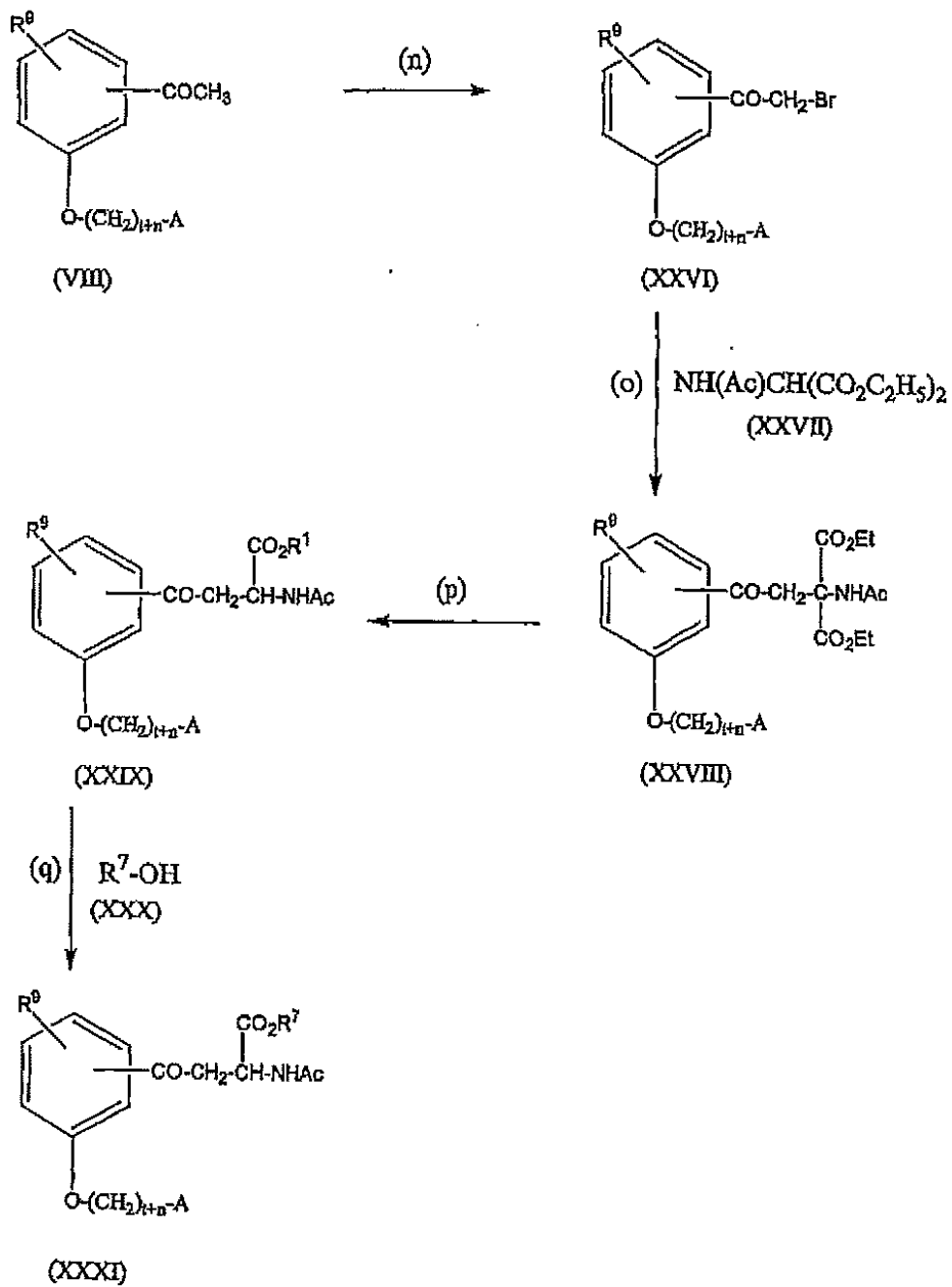
10 El compuesto de fórmula XXVIII se convierte en el compuesto de fórmula XXIX a través de la reacción de la etapa (p) mediante des-esterificación empleando 4 equivalentes de hidróxido de sodio. Se observó una mono-des-esterificación inicial seguida de una hidrólisis lenta del éster etílico remanente. La separación del disolvente y la incubación del residuo en ácido acético produjo el compuesto de fórmula XXIX.

15 El compuesto de fórmula XXIX es el compuesto de fórmula I', en que R^1 es H.

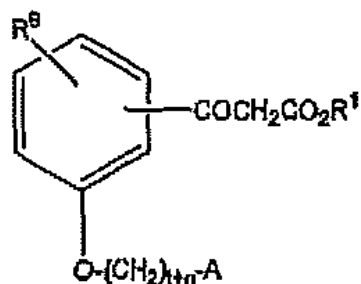
20 El compuesto de fórmula XXIX se puede convertir en el compuesto de fórmula XXXI, en que R^7 es una cadena de alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, mediante esterificación de ácido carboxílico con el compuesto de fórmula XXX, utilizando N,N-diciclohexil-carbodiimida como agente de condensación deshidratante. Para llevar a cabo la reacción de la etapa (q) se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para esta reacción.

25 El compuesto de fórmula XXXI es el compuesto de fórmula I', en que R^1 es una cadena de alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono.

Esquema 5



5 El compuesto de fórmula I*, en que X es $-CH_2-$, q y m son 0, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:



en donde t, n y A son como se describen arriba, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R^1 es etilo, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula LX, a través del esquema de reacción en el Esquema 6.

5

En el esquema de reacción del Esquema 6, A, t, R^9 y n son como arriba. Y es un grupo lábil e Y^1 es cloro.

En el Esquema 6, el compuesto de fórmula LX se convierte en el compuesto de fórmula LXI de la misma manera que se describe antes en esta memoria en relación con la reacción de las etapas (a) o (b) en el Esquema 1.

10

En la etapa de (q'), el compuesto de fórmula LXI se hidroliza para producir el compuesto de fórmula LXII de la misma manera que la descrita en relación con la reacción de la etapa (f) en el Esquema 3.

15

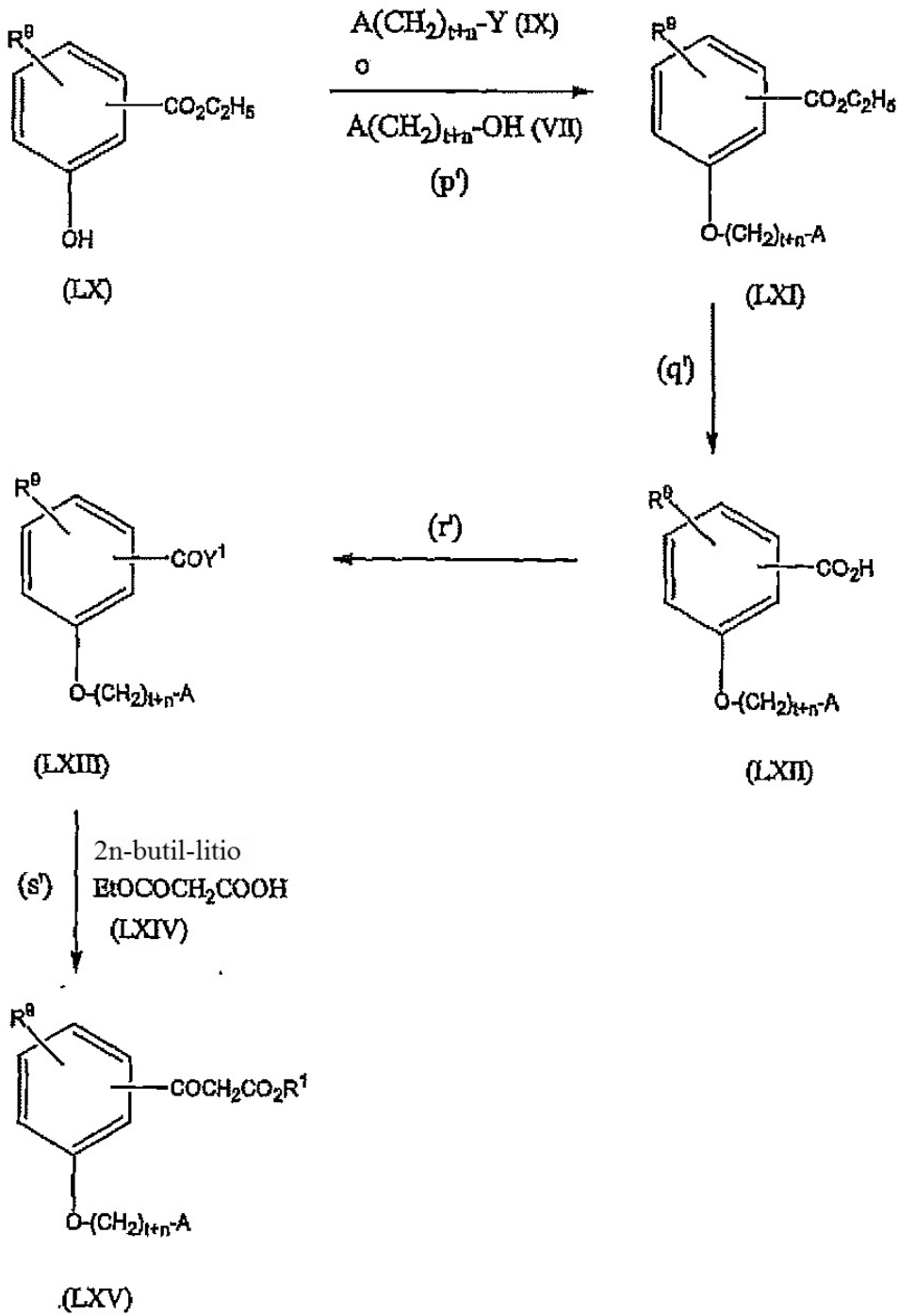
El compuesto de fórmula LXII se convierte en el compuesto de fórmula LXIII a través de la reacción de la etapa (r') de la misma manera que la descrita en relación con la reacción de la etapa (g) en el Esquema 3.

El compuesto de fórmula LXIV se trata primero con 2 equivalentes de n-butil-litio a baja temperatura y luego se añade compuesto de fórmula LXIII para producir el compuesto de fórmula LXV (Weirenga, W.; Skulnick, H.I.J.O.C. 1979, 44, 310-311).

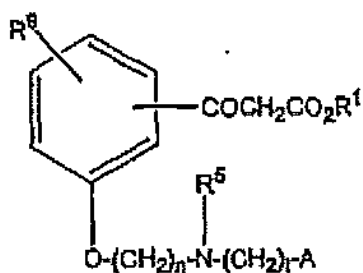
20

El compuesto de fórmula LXV es el compuesto de fórmula I*, en que R^1 es etilo

Esquema 6



El compuesto de fórmula I*, en que q es 1, R^5 es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, en que X es $-CH_2-$, m es 0, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:



en donde A es como se describe arriba, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R^1 es etilo, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula LX a través del esquema de reacción en el Esquema 7.

- 5 En el esquema de reacción del Esquema 7, A, t, R^9 y n son como arriba. Y^1 es cloro. R^5 es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

10 En el Esquema 7, el compuesto de fórmula LX se hace reaccionar con el compuesto de fórmula XXIII (preparado de la misma manera que se describe en el Esquema 4) para producir el compuesto de fórmula LXVI a través de la reacción de la etapa (t'). Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (l) en el Esquema 4.

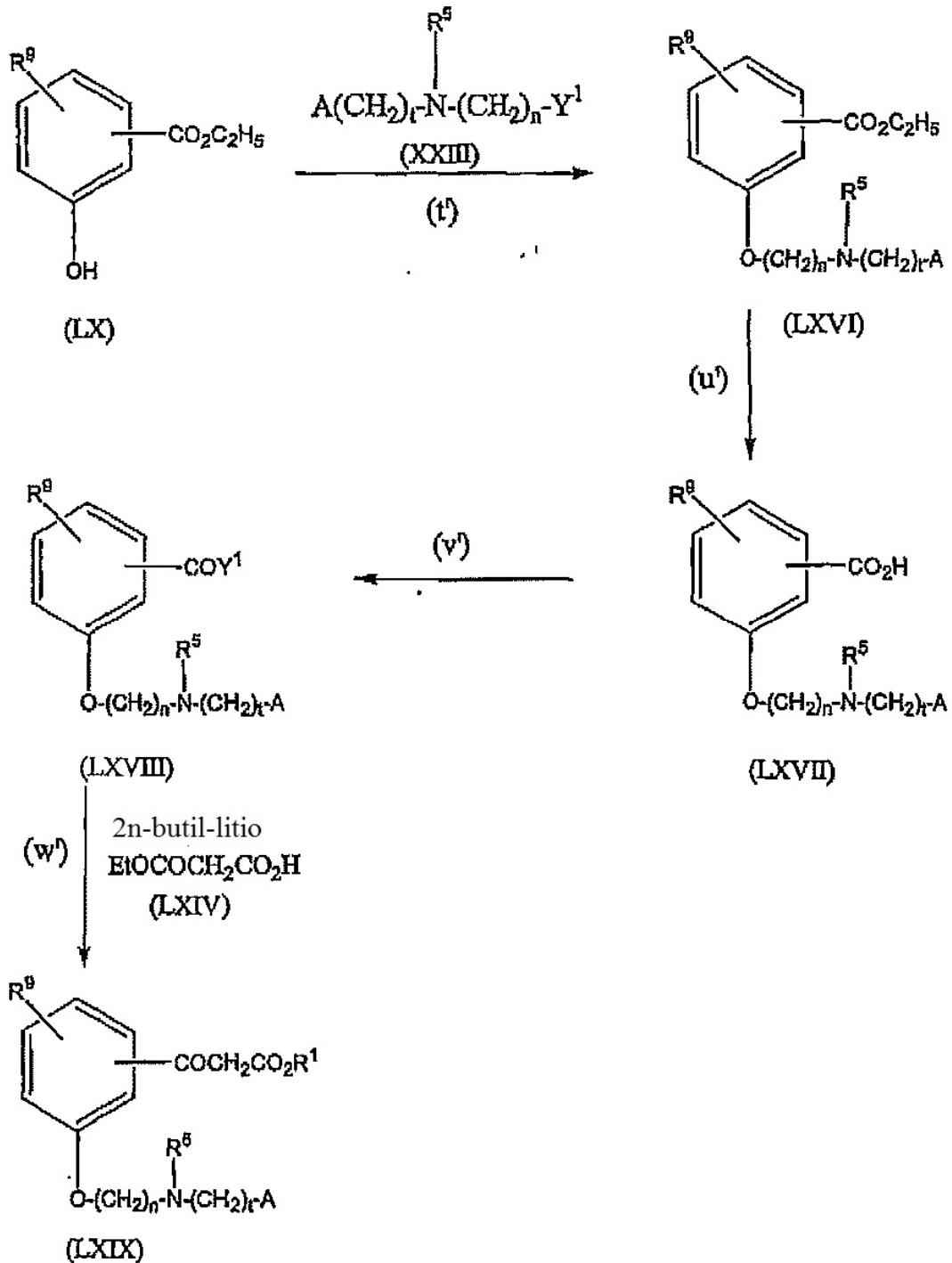
15 En la etapa de (u'), el compuesto de fórmula LXVI se hidroliza para producir el compuesto de fórmula LXVII de la misma manera que la descrita en la reacción de la etapa (f) en el Esquema 3.

El compuesto de fórmula LXVII se convierte en el compuesto de fórmula LXVIII a través de la reacción de la etapa (v') de la misma manera que la descrita en relación con la reacción de la etapa (g) en el Esquema 3.

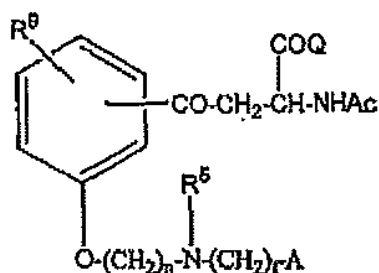
20 El compuesto de fórmula LXIV se trata primero con 2 equiv. de n-butil-litio a baja temperatura y luego se añade el compuesto de fórmula LXIII para producir el compuesto de fórmula LXV (Weirenga, W.; Skulnick, H.I.J.O.C. 1979, 44, 310-311).

25 El compuesto de fórmula LXIX es el compuesto de fórmula I*, en que R^1 es un grupo alquilo que tiene 2 átomos de carbono.

Esquema 7



5 El compuesto de fórmula I*, en que q es 1, R^5 es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 carbonos, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR^1 , en que R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 carbonos, X es $-CH_2CH(NHAc)-$, m es 0, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir compuestos de la fórmula:



en donde t, n, A y R¹ son como antes, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VI a través del esquema de reacción en el Esquema 8.

- 5 En el Esquema 8, t, n, A, R⁹ y R¹ son como antes. R⁷ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono. R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Y¹ es cloro.

El compuesto de fórmula XXIV se prepara de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (1) en el Esquema 4.

- 10 El compuesto de fórmula XXIV se convierte en el compuesto de fórmula LXX mediante bromación selectiva del resto metil-cetona a través de la reacción de la etapa (x') tratando el compuesto de fórmula XXIV con CuBr₂. Para llevar a cabo la reacción de la etapa (x') se pueden utilizar cualesquiera condiciones de bromación selectivas para convertir metil-cetona en 1-bromocetona.

- 15 El compuesto de fórmula LXX se puede convertir en el compuesto de fórmula LXXI a través de la reacción de la etapa (y') tratando el compuesto de fórmula LXX con la sal sódica del compuesto de fórmula XXVII en etanol. Para llevar a cabo la reacción de alquilación se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales.

- 20 El compuesto de fórmula LXXI se convierte en el compuesto de fórmula LXXII a través de la reacción de la etapa (z') mediante des-esterificación empleando 4 equiv. de hidróxido de sodio. Esto indicaba una mono-des-esterificación inicial seguida de una lenta hidrólisis del éster etílico remanente. La separación del disolvente y la incubación del residuo en ácido acético produjeron el compuesto de fórmula LXXII.

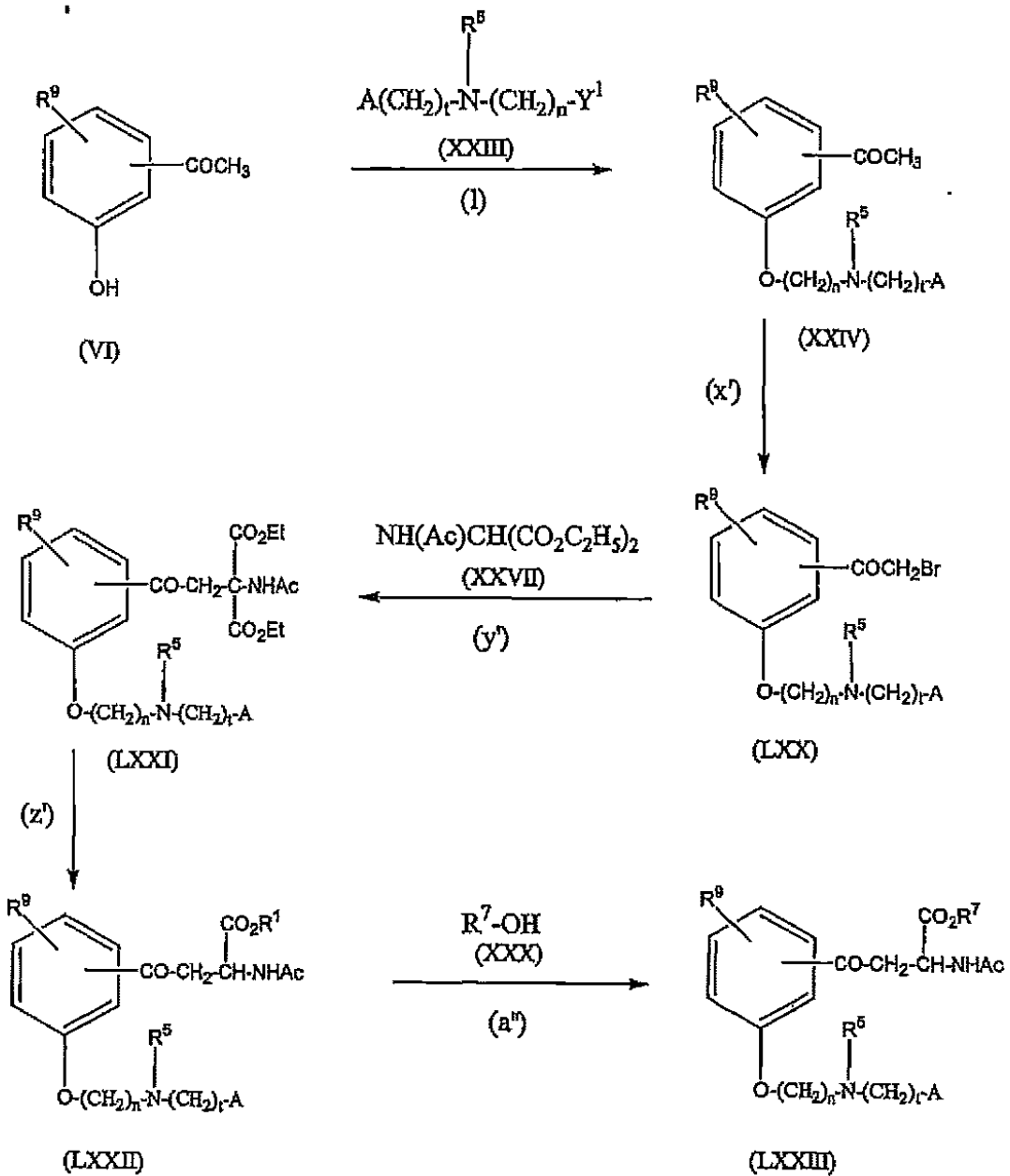
- 25 El compuesto de fórmula LXXII es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es H.

- El compuesto de fórmula LXXII se puede convertir en el compuesto de fórmula LXXIII, en que R⁷ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono, mediante esterificación de ácido carboxílico con el compuesto de fórmula XXX utilizando N,N-diciclohexilcarbodiimida en calidad de agente de condensación deshidratante. Para llevar a cabo la reacción de la etapa (a'') se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para esta reacción.

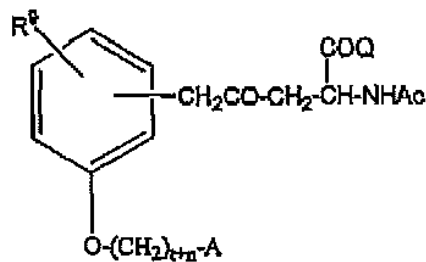
- 30 El compuesto de fórmula LXXII es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono.

35

Esquema 8



- 5 El compuesto de fórmula I*, en que X es $-CH_2CH(NHAc)-$, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR^1 , en que R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 carbonos, m es 1, q es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:



en donde A es como arriba, y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula LXXIV a través del esquema de reacción en el Esquema 9.

5 En el Esquema 9, t, n, A, R⁹ y R¹ son como arriba. R⁷ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono. R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

El compuesto de fórmula LXXIV se puede preparar de acuerdo con el método descrito en Murphy et al. J.C.S. Perkin 1, 1980, 1555-1566.

10 El compuesto de fórmula LXXIV se puede alquilar para producir el compuesto de fórmula LXXV a través de la reacción de la etapa (b'') empleando el compuesto de fórmula VII, utilizando el mismo método que el descrito en relación con la etapa de reacción de (a) en el Esquema 1, o el compuesto de fórmula IX utilizando carbonato de potasio en calidad de la base para la alquilación. La reacción se lleva a cabo de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (l) en el Esquema 4.

15 El compuesto de fórmula LXXV se broma luego selectivamente a 0°C, utilizando HBr al 30% en peso en ácido acético, gota a gota, para producir el compuesto de fórmula LXXVI a través de la reacción de la etapa (c''). Para llevar a cabo esta reacción de la etapa (c'') se puede utilizar cualquier método convencional para convertir selectivamente acetona sustituida en 1-bromoacetona.

20 El compuesto de fórmula LXXVI se convierte en el compuesto de fórmula LXXVII a través de la reacción de la etapa (d'') de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (o) en el Esquema 5.

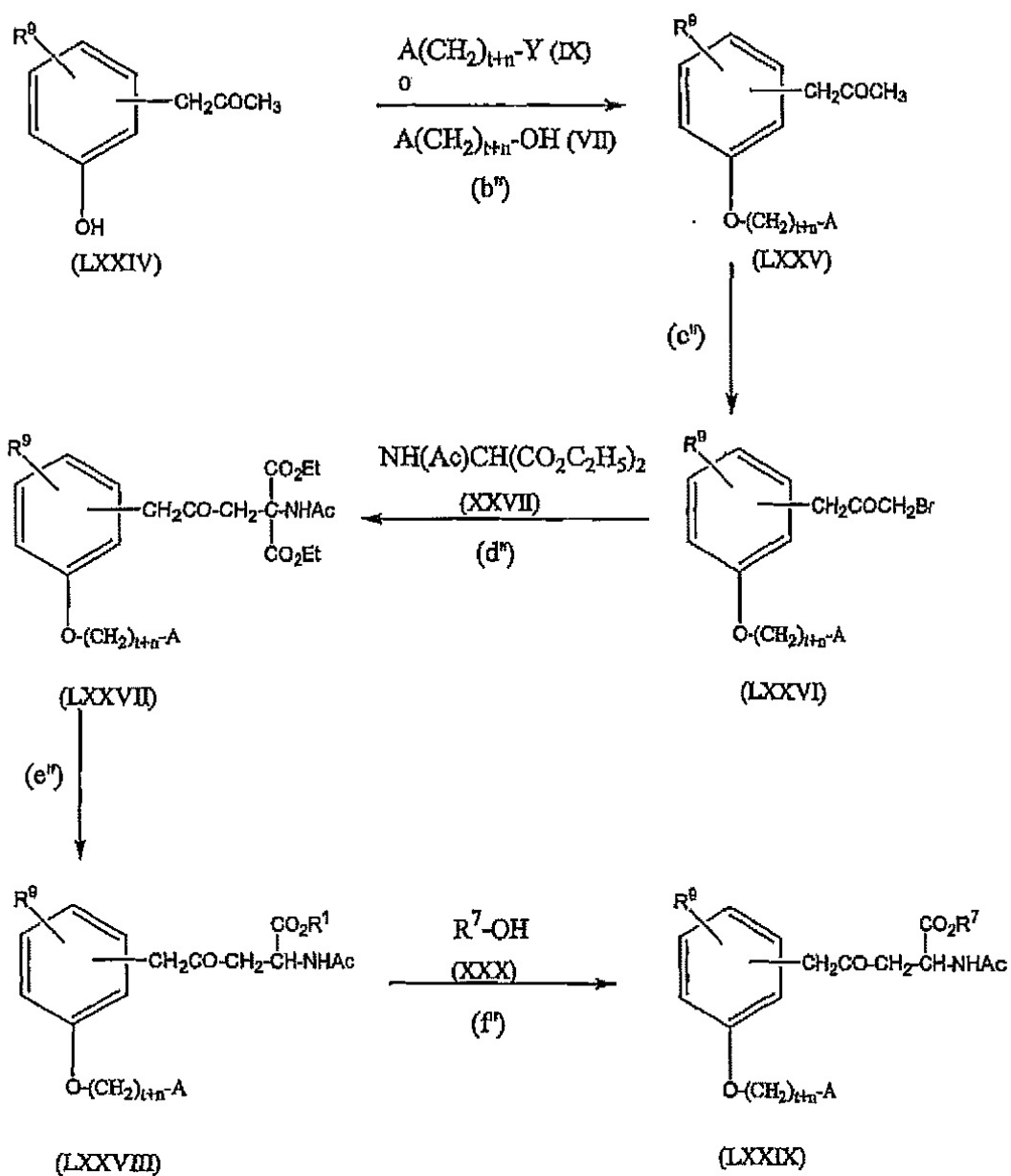
25 El compuesto de fórmula LXXVII se convierte en el compuesto de fórmula LXXVIII a través de la reacción de la etapa (e'') mediante des-esterificación empleando 4 equiv. de hidróxido de sodio. Se observó una mono-des-esterificación inicial, seguida de una lenta hidrólisis del éster etílico remanente. La separación de disolvente y la incubación del residuo en ácido acético produjeron el compuesto de fórmula LXXVIII.

30 El compuesto de fórmula LXXVIII es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es H.

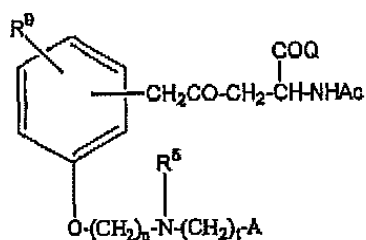
35 El compuesto de fórmula LXXVIII se puede convertir en el compuesto de fórmula LXXIX, en que R⁷ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono, mediante esterificación de ácido carboxílico con el compuesto de fórmula XXX utilizando N,N-diciclohexilcarbodiimida en calidad de agente de condensación deshidratante. Para llevar a cabo la reacción de la etapa (f'') se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para esta reacción.

40 El compuesto de fórmula LXXIX es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono.

Esquema 9



- 5 El compuesto de fórmula I*, en que q es 1, R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X es -CH₂CH(NHAc)-, m es 1, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, R⁹ es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR¹, en que R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 carbonos, es decir, compuestos de fórmula:



- 10 en donde A es como arriba, y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula LXXIV a través del esquema de reacción en el Esquema 10.

En el Esquema 10, t, n, A, R⁹ y R¹ son como arriba. R⁷ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono. R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Y¹ es cloro.

5 El compuesto de fórmula LXXIV se puede preparar de acuerdo con el método descrito en Murphy et al. J.C.S. Perkin 1, 1980, 1555-1566.

10 En el Esquema 10, el compuesto de fórmula LXXIV se hace reaccionar con el compuesto de fórmula XXIII (preparado de la misma manera que la descrita en el Esquema 4) para producir el compuesto de fórmula LXXX a través de la reacción de la etapa (g"). Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (1) en el Esquema 4.

15 El compuesto de fórmula LXXX se broma luego selectivamente a 0°C utilizando HBr al 30% en peso en ácido acético, gota a gota, para producir el compuesto de fórmula LXXXI a través de la reacción de la etapa (h"). Para llevar a cabo esta reacción de la etapa (h") se puede utilizar cualquier método convencional para convertir selectivamente acetona sustituida en 1-bromoacetona.

El compuesto de fórmula LXXXI se convierte en el compuesto de fórmula LXXXII a través de la reacción de la etapa (i") de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (o) en el Esquema 5.

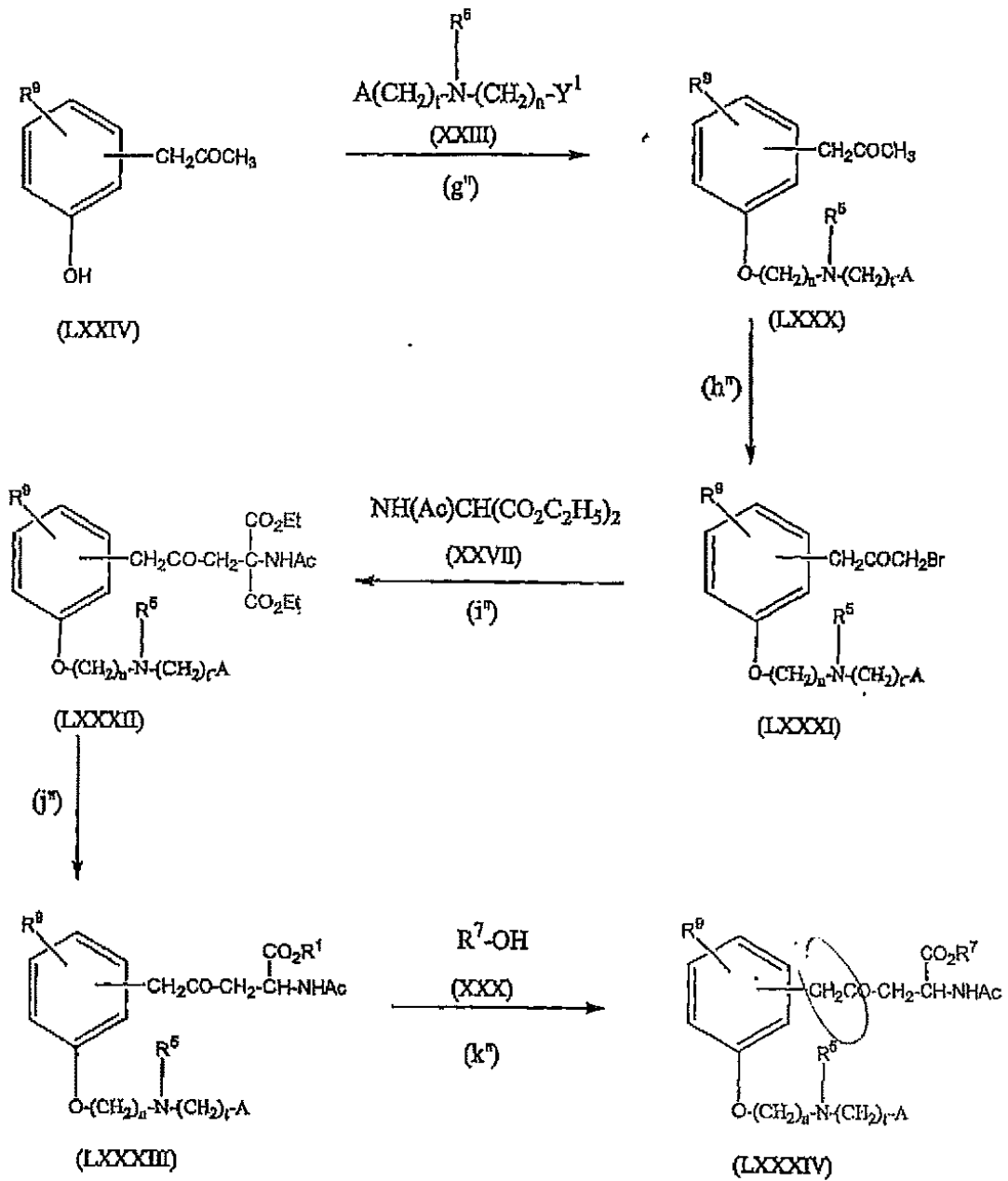
20 El compuesto de fórmula LXXXII se convierte en el compuesto de fórmula LXXXIII a través de la reacción de la etapa (j") de la misma manera que la descrita en relación con la etapa (p) en el Esquema 5.

El compuesto de fórmula LXXXIII es el compuesto de fórmula l"*, en que R¹ es H.

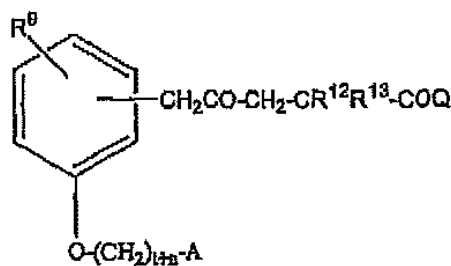
25 El compuesto de fórmula LXXXIII se puede convertir en el compuesto de fórmula LXXXIV, en que R⁷ es una cadena de alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, mediante esterificación de ácido carboxílico con el compuesto de fórmula XXX utilizando N,N-diciclohexilcarbodiimida en calidad de agente de condensación deshidratante. Para llevar a cabo la reacción de la etapa (k") se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para esta reacción.

30 El compuesto de fórmula LXXXIV es el compuesto de fórmula l"*, en que R¹ es un grupo alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono.

Esquema 10



- 5 El compuesto de fórmula I*, en que X es $-CH_2CR^{12}R^{13}$, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR^1 , en que R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 7 carbonos, q es 0, m es 1, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de fórmula:



en donde A es como se describe antes, R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono y R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o metilo, se puede preparar a partir de compuesto de la fórmula LXXIV a través del esquema de reacción en el Esquema 11.

- 5 En el esquema de reacción del Esquema 11, A, t, R⁹, R¹², R¹³ y n son como arriba. R⁶ es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, e Y es un grupo lábil.

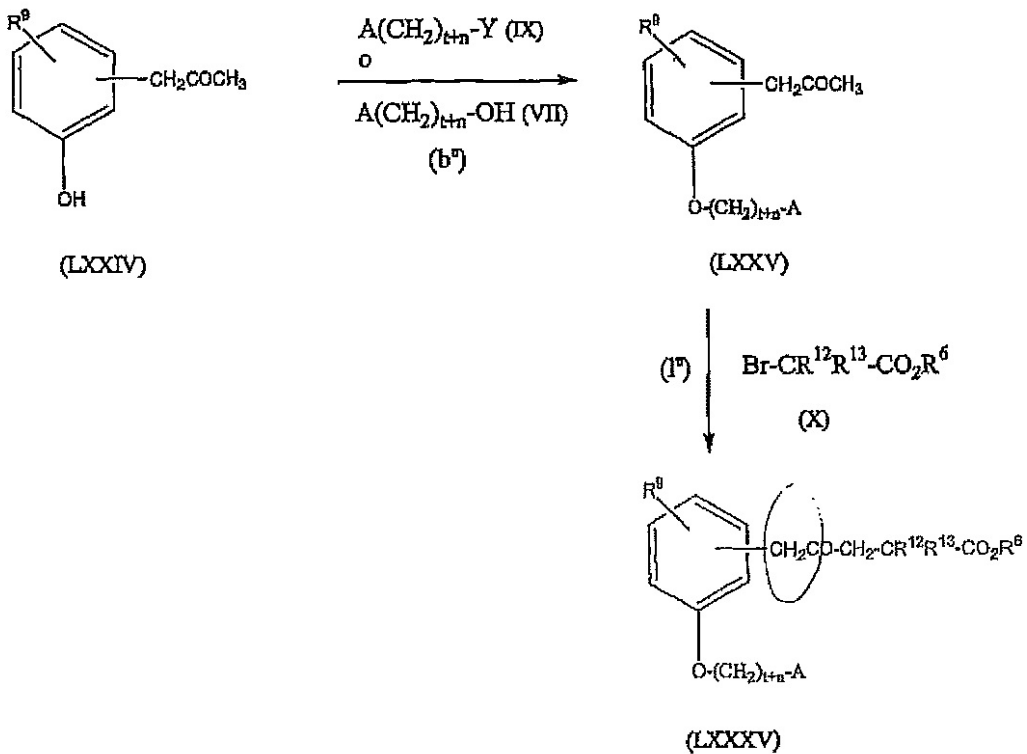
El compuesto de fórmula LXXV se produce a partir del compuesto de fórmula LXXIV de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (b") en el Esquema 9.

- 10 El compuesto de fórmula LXXV se convierte en el compuesto de fórmula LXXXV a través de la reacción de la etapa (1"), alquilando selectivamente el compuesto de fórmula LXXV con el compuesto de fórmula X. Esta reacción se lleva a cabo utilizando una base convencional que convierte acetona sustituida en gamma-ceto éster. Al llevar a cabo esta reacción, se prefiere generalmente utilizar diisopropilamido de litio como base. La alquilación se producirá en el grupo metilo menos impedido estéricamente. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano a -78°C.

- 15 El compuesto de fórmula LXXXV es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. El compuesto de fórmula LXXXV se puede convertir en el ácido libre, es decir, el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es H, mediante hidrólisis del éster. Cualquier método convencional de la hidrólisis del éster producirá el compuesto de fórmula I', en que R¹ es H.

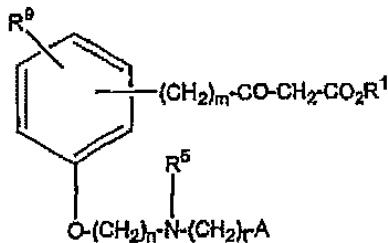
20

Esquema 11



El compuesto de fórmula I*, en que q es 1, R^5 es un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, en que X es $-CH_2-$, m es 1, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de la fórmula:

5



en donde A es como arriba, R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R^1 es etilo, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIII, en donde m es como arriba, a través del esquema de reacción en el Esquema 12.

10

En el Esquema 12, A es como arriba. Y^1 es cloro.

El compuesto de fórmula XIII (preparado de la misma manera a la descrita antes en esta memoria en relación con

la reacción de la etapa (d) en el Esquema 3) se puede convertir en el compuesto de fórmula LXXXVI a través de la reacción de la etapa (m") de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (1) en el Esquema 4.

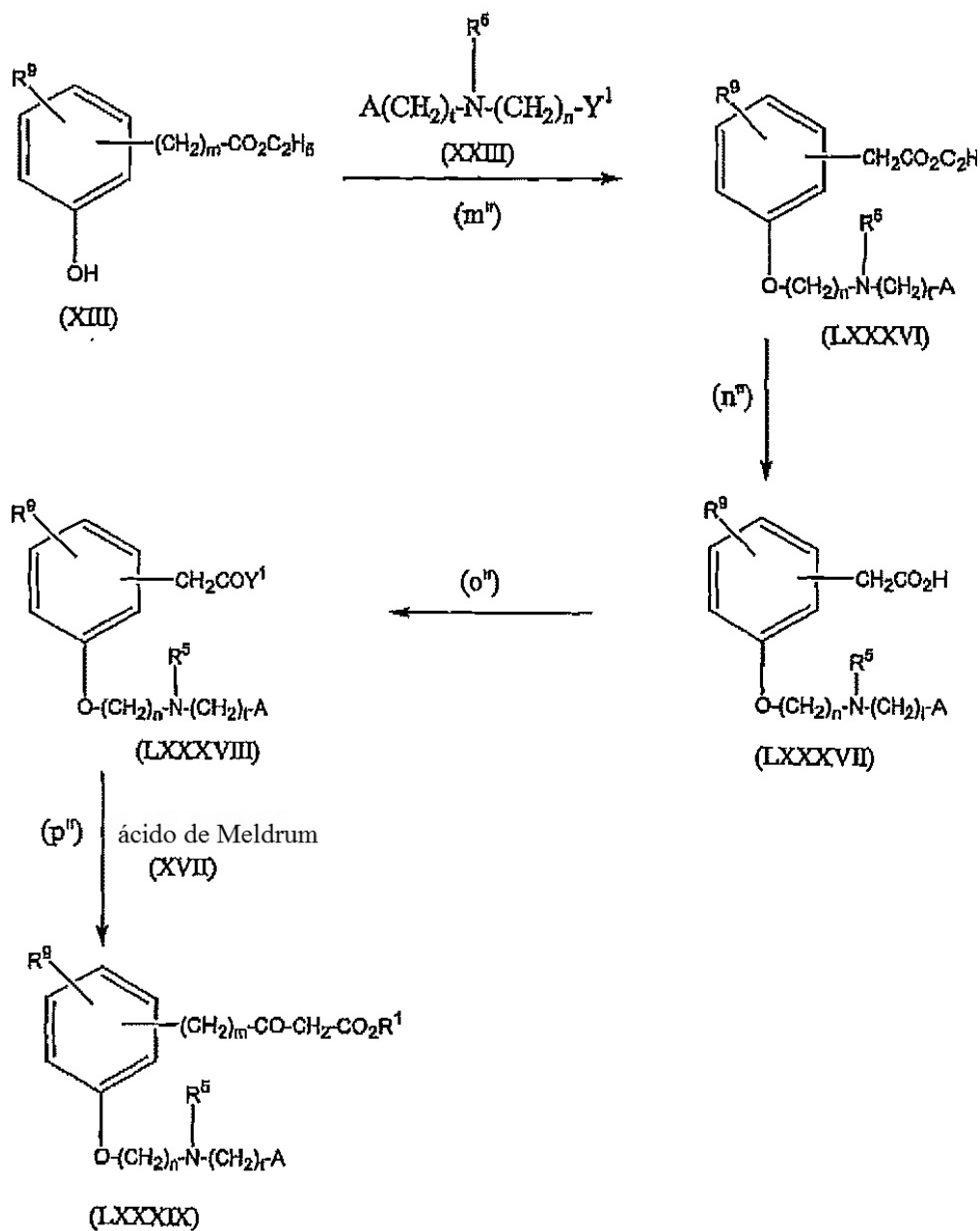
- 5 En la etapa de (n"), el compuesto de fórmula LXXXVI se hidroliza para producir el compuesto de fórmula LXXXVII. Para llevar a cabo esta reacción se puede utilizar cualquier método convencional de hidrólisis de carácter básico para hidrolizar el éster.

10 El compuesto de fórmula LXXXVII se convierte en el cloruro de ácido de fórmula LXXXVIII a través de la reacción de la etapa (o") mediante reacción con cloruro de tionilo. Para llevar a cabo la reacción se puede utilizar cualquiera de los métodos convencionales de convertir un ácido en haluro de ácido.

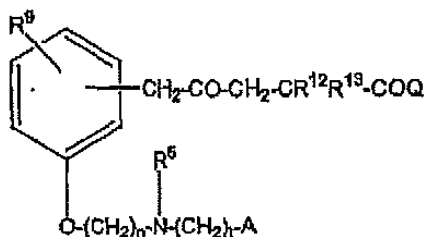
15 El compuesto de fórmula XVII se hace reaccionar con el compuesto de fórmula LXXXVIII para producir el compuesto de fórmula LXXXIX a través de la reacción de la etapa (p"). Para llevar a cabo esta reacción se puede utilizar cualquier base convencional, siendo la base preferida piridina. Se pueden utilizar cualesquiera condiciones convencionales para llevar a cabo la reacción de la etapa (p").

El compuesto de fórmula LXXXIX es el compuesto de fórmula I*, en que R¹ es etilo.

Esquema 12



5 El compuesto de fórmula I*, en que q es 1, R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, en que X es -CH₂CR¹²R¹³-, R⁹ es hidrógeno, halo o alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, Q es OR¹, en que R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 7 carbonos, m es 1, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir, compuestos de fórmula:



10 en donde A es como se describe arriba, R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono y R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o metilo, se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula LXXIV a través del esquema de reacción en el Esquema 13.

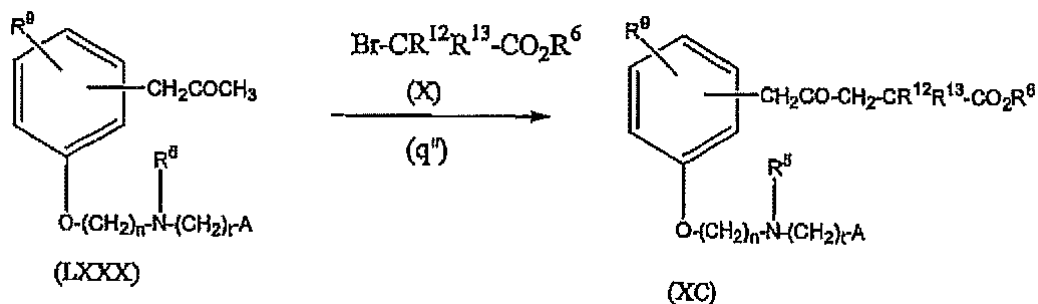
En el esquema de reacción del Esquema 13, R^9 , R^{12} , R^{13} , R^5 , A, t y n son como arriba. R^6 es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono,

5 El compuesto de fórmula LXXX se produce a partir del compuesto de fórmula LXXIV de la misma manera que la descrita antes en esta memoria en relación con la reacción de la etapa (gⁱⁱ) en el Esquema 10.

10 El compuesto de fórmula LXXX se convierte en el compuesto de fórmula XC a través de la reacción de la etapa (qⁱⁱ), alquilando el compuesto de fórmula LXXX con el compuesto de fórmula X. Esta reacción se lleva a cabo utilizando una base convencional que convierte cetona en 3-ceto éster. Al llevar a cabo esta reacción, se prefiere generalmente utilizar diisopropilamido de litio como base. La alquilación se producirá en el grupo metilo menos impedido estéricamente. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano a -78°C.

15 El compuesto de fórmula XC es el compuesto de fórmula I^{*}, en que R^1 es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. El compuesto de fórmula XC se puede convertir en el ácido libre, es decir, el compuesto de fórmula I^{*}, en que R^1 es H, mediante hidrólisis del éster. Cualquier método convencional de la hidrólisis del éster producirá el compuesto de fórmula I^{*}, en que R^1 es H.

20 Esquema 13

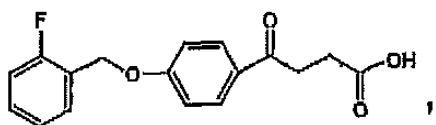


La invención se comprenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos que ilustran, pero no limitan la invención descrita en esta memoria.

25

EJEMPLOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

EJEMPLO 1: Síntesis de ácido 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



30 Etapa A: Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)acetofenona:

Una disolución de 4-hidroxiacetofenona (2,80 g, 20,6 mmol) en DMF seca (15 ml) se añadió a la temperatura ambiente a una suspensión de NaH (al 60% en aceite, 0,794 g) en DMF seca (20 ml). Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió gota a gota bromuro de 2-fluorobencilo (3 g, 15,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas, se enfrió bruscamente con NH_4Cl ac. sat. y se concentró en vacío. El residuo bruto se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco.

40 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo

45 A una disolución agitada de 4-(2-fluorobenciloxi)acetofenona (Etapa A, 1,5 g, 6,1 mmol) en THF seco (20 ml) y DMPU (5 ml) se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amido de litio (1,0 M, 7 ml) a -60°C bajo argón. Después de agitar durante 10 minutos a -60°C, se añadió rápidamente bromoacetato de terc.-butilo (4,75 g, 24,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales y luego se calentó hasta la temperatura ambiente

durante 4 horas. La mezcla bruta se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex: acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

5 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

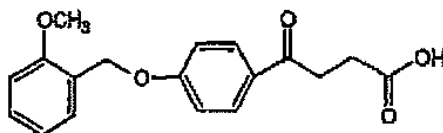
Etapas C: Preparación de ácido 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico

10 Una disolución de 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo (Etapas B, 1,27 g, 42 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml).

La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente 3 horas y se concentró en vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol 95:5 dotado con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

15 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃:CD₃OD): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 1H); 7,4 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 2: Síntesis de ácido 4-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.



20 Etapas A: Preparación de 4-(2-metoxibenciloxi)acetofenona:

Una disolución de alcohol 2-metoxibencilico (2,99 g, 21,7 mmol) en THF seco (5 ml) y DMF seca (5 ml) se añadió a una disolución agitada de 4-hidroxiacetofenona (3,25 g, 23,8 mmol), trifenilfosfina (7,36 g, 28,0 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (4,51 g, 25,9 mmol) en THF seco (20 ml) a 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, se calentó hasta la temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró, concentró y purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol 99:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapas B: Preparación de 4-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

35 A una disolución agitada de 4-(2-metoxibenciloxi)acetofenona (Etapas A, 1,22 g, 4,7 mmol) en THF seco (20 ml) y DMPU (5 ml) se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M, 5 ml) a -60°C bajo argón. Después de agitar durante 10 minutos a -60°C, se añadió rápidamente bromoacetato de etilo (2,59 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales y luego se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla bruta se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

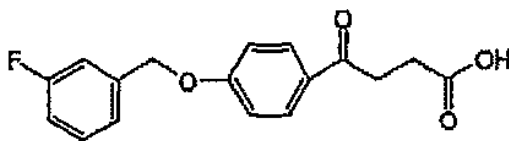
40 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

45 Etapas C: Preparación de ácido 4-(4-(2-metoxibenciloxifenil)-4-oxobutírico:

Una disolución de 4-(4-(2-metoxibenciloxifenil)-4-oxobutirato de etilo (Etapas B, 1,49 g, 4,3 mmol) en etanol abs. (20 ml) se trató con NaOH 1N (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego se acidificó con HCl 1M. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título.

50 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃:CD₃OD): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,8 (d, 2H).

EJEMPLO 4: Síntesis de ácido 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)acetofenona:

5 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, utilizando bromuro de 3-fluorobencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2-7,3 (t, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

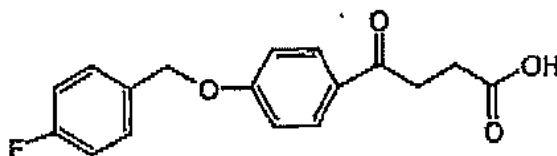
10 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (t, 2H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

15 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9- 7,1 (m, 3H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (q, 1H); 7,9 (d, 2H).

20 EJEMPLO 5: Síntesis de ácido 4-(4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(4-fluorobenciloxi)acetofenona:

25 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, utilizando bromuro de 4-fluorobencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,1 (t, 2H); 7,4 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

30 Etapa B: Preparación de 4-(4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

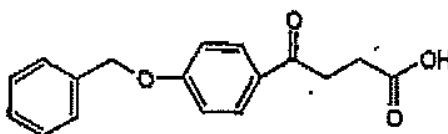
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (t, 2H); 7,4 (m, 2H); 8,0 (d, 2H).

35 Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

40 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9- 7,1 (m, 2H); 7,2-7,3 (d, 2H); 7,4 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 7: Síntesis de ácido 4-(4-(benciloxi)fenil)-4-oxobutírico



45 Etapa A: Preparación de 4-(benciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, utilizando bromuro de bencilo como material de partida, se obtuvo el

compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,3-7,5 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(benciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

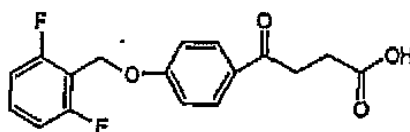
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,3-7,5 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(benciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,3-7,5 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 8: Síntesis de ácido 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona:

Una disolución de 4-hidroxiacetofenona (3,61 g, 26,5 mmol) en DMF seca (5 ml) se añadió a la temperatura ambiente a una suspensión de NaH (al 60% en aceite, 1,21 g) en DMF seca (40 ml). Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió gota a gota bromuro de 2,6-difluorobencilo (5 g, 24,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas, se enfrió bruscamente con NH_4Cl ac. sat. y se concentró en vacío. El residuo bruto se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

A una disolución agitada de 4-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona (Etapa A, 6 g, 22,8 mmol) en THF seco (60 ml) y DMPU (12 ml) se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amido de litio (1,0 M, 30 ml) a -60°C bajo argón. Después de agitar durante 10 minutos a -60°C , se añadió rápidamente bromoacetato de terc.-butilo (8,97 g, 46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales y luego se calentó hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla bruta se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

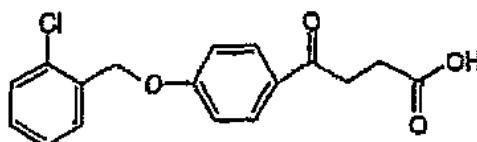
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(2,6-difluorobenciloxifenil)-4-oxobutírico:

Una disolución de 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo (Etapa B, 4,76 g, 12,6 mmol) en diclorometano (40 ml) se trató con ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró en vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 dotado con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 9: Síntesis del ácido 4-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(2-clorobenciloxi)acetofenona:

5 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, utilizando bromuro de 2-clorobencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,5 (m, 4H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

10 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

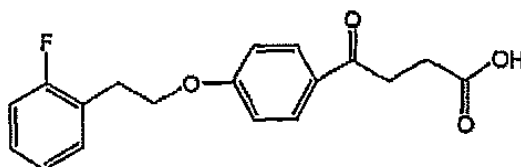
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,5 (m, 4H); 7,9 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

15 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3 : CD_3OD): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

20 EJEMPLO 10: Síntesis del ácido 4-(4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)acetofenona:

25 Utilizando el método del Ejemplo 2, Etapa A, utilizando alcohol 2-fluorofenético como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3H); 2,9 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

30 Utilizando el método del Ejemplo 2, Etapa B, utilizando bromoacetato de terc.-butilo como material de partida se obtuvo el compuesto del título.

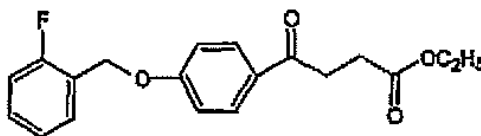
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (m, 4H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

35 Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)fenil)-4-oxobutírico:

40 Una disolución de 4-(4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo (Etapa 2, 1,2 g, 3,2 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró en vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 95:5 dotado con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

45 EJEMPLO 11: Síntesis de 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo



Etapa A: Preparación de 4-(4-(2-fluorobenciloxi)acetofenona:

50 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

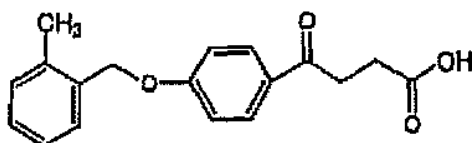
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

A una disolución agitada de 4-(2-fluorobenciloxi)acetofenona (7,26 g, 29,7 mmol) en THF seco (80 ml) y DMPU (16 ml) se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amido de litio (1,0 M, 35 ml) a -60°C bajo argón. Después de agitar durante 10 minutos a -60°C, se añadió rápidamente bromoacetato de etilo (10,12 g, 60,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,0 minutos adicionales y luego se calentó hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla bruta se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 12: Síntesis de ácido 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



15 Etapa A: Preparación de 4-(2-metilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, utilizando bromuro de 2-metilbencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

20 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

25 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

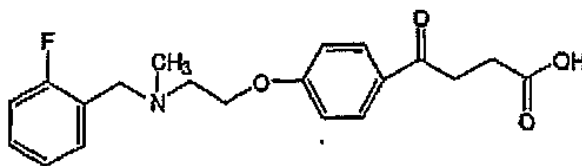
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,5 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

30 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

35 EJEMPLO 13: Síntesis de ácido 4-[4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)fenil]-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de metanosulfonato de 2-fluorobencilo:

40 A una disolución de alcohol 2-fluorobencilo (10 g, 79,28 mmol) en diclorometano seco (200 ml) se añadió trietilamina (12,03 g, 118,9 mmol) bajo argón a la temperatura ambiente. Cloruro de metanosulfonilo (10,71 g, 93,5 mmol) se añadió a la mezcla de reacción anterior a 0°C, y se continuó agitando durante otras 3 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera. La mezcla de reacción se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

45 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,3 (t, 3H); 2,4-2,6 (m, 4H); 5,25 (s, 2H); 6,9-7,5 (m, 4H).

Etapa B: Preparación de 2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)-etanol:

50 Una mezcla de metanosulfonato de 2-fluorobencilo (Etapa A, 5 g, 24,5 mmol) y 2-(metilamino)-etanol (18,4 g, 244,9 mmol) se calentó bajo argón a 120°C con agitación durante 7 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de resolución

instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 90:10, dotado con trietilamina) para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3H); 2,6 (m, 2H); 3,6 (m, 4H), 6,9-7,5 (m, 4H).

5 Etapa C: Preparación de cloruro de 2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)-etilo:

A una disolución de 2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)-etanol (Etapa B, 7,51 g, 41 mmol) en tolueno seco (50 ml), se añadió cloruro de tionilo (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. La mezcla bruta se diluyó con cloroformo y se lavó con NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,7 (s, 2H); 7,0-7,15 (m, 2H); 7,25 (m, 1H), 7,4 (t, 1H).

15 Etapa D: Preparación de 4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)acetofenona:

A una disolución de cloruro de 2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)-etilo (Etapa C, 7,48 g, 37 mmol) y 4-hidroxiacetofenona (10,07 g, 74 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió K_2CO_3 (7,77 g, 56,2 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas, se enfrió bruscamente con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,35 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,7 (s, 2H); 4,2 (t, 2H), 6,9 (d, 2H); 7,0-7,15 (m, 2H); 7,25 (m, 1H), 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

25

Etapa E: Preparación de 4-[4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)fenil]-4-oxobutirato de terc.-butilo:

Bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M, 20 ml) se añadió lentamente a lo largo de 10 minutos a una disolución agitada de 4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)acetofenona (Etapa D, 4,91 g, 16,3 mmol) en THF seco (60 ml) y DMPU (15 ml) a -65°C bajo argón. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió rápidamente bromoacetato de terc.-butilo (6,35 g, 32,6 mmol). La agitación continuó durante 10 minutos adicionales a -65°C y luego la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió bruscamente con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se purificaron mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

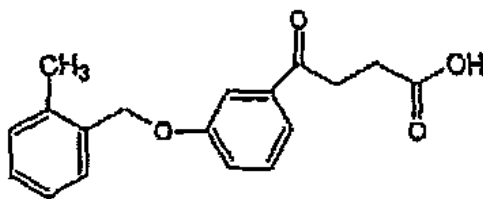
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,5 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,7 (ancho, 2H); 4,2 (ancho, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0-7,15 (m, 2H); 7,25 (m, 1H), 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

Etapa F: Preparación de ácido 4-[4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)fenil]-4-oxobutírico

40 Una disolución de 4-(4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo (Etapa E, 2,23 g, 5,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró en vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 92,5:7,5-90:10 dotado con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

45 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3 : CD_3OD) 2,5 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 4,2-4,5 (m, 4H); 6,9 (d, 2H); 7,0-7,15 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 14: Síntesis de ácido 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



50

Etapa A: Preparación de 3-(2-metilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 12, Etapa A, utilizando 3-hidroxiacetofenona como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

55

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,3 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 4H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (m, 2H).

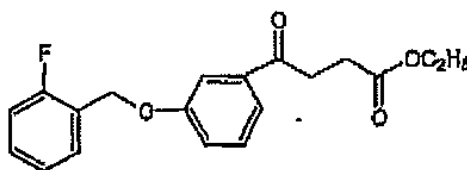
Etapa B: Preparación de 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

- 5 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,5 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 4H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

- 10 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 4H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (m, 2H).

- 15 EJEMPLO 15: Síntesis de 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo



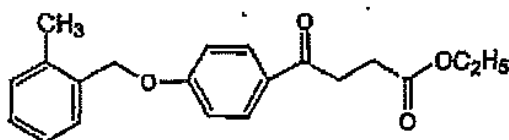
Etapa A: Preparación de 3-(2-fluorobenciloxi)acetofenona:

- 20 Utilizando el método del Ejemplo 1, Etapa A, utilizando 3-hidroxiacetofenona como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(3-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

- 25 Utilizando el método del Ejemplo 11, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,3 (s, 9H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (t, 2H); 7,2 (d, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (d, 2H).

EJEMPLO 16: Síntesis de 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo



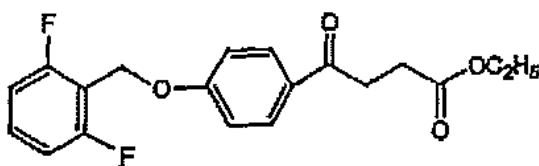
- 30 Etapa A: Preparación de 4-(2-metilbenciloxi)acetofenona:

- Utilizando el método del Ejemplo 12, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de terc.-butilo:

- 40 Utilizando el método del Ejemplo 11, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.
¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

EJEMPLO 17: Síntesis de 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo



- 45 Etapa A: Preparación de 4-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 8, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

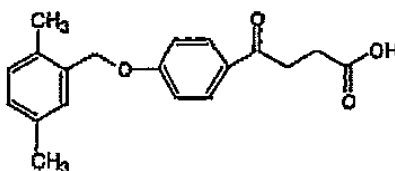
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

5 Etapa B: Preparación de 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

A una disolución agitada de 4-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona (Etapa A, 0,06 g, 22,8 mmol) en THF seco (60 ml) y DMPU (12 ml) se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M, 30 ml) a -60°C bajo argón. Después de agitar durante 10 minutos a -60°C , se añadió rápidamente bromoacetato de etilo (7,61 g, 45,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales y luego se calentó hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla bruta se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

15 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,3 (t, 3H); 2,8 (t, 3H); 3,2 (t, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

EJEMPLO 20: Síntesis de ácido 4-(4-(2,5-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



20

Etapa A: Preparación de 4-(2,5-dimetilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 8, Etapa A, utilizando cloruro de 2,5-dimetilbencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

25 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,2 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2,5-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

30 Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

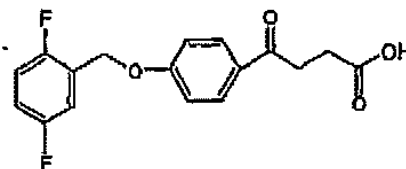
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,3 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,9 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(2,5-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

35 A una disolución de 4-(4-(2,5-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo (Etapa B, 2,62 g, 7,7 mmol) en etanol abs. (30 ml) se añadió NaOH 1 N (10 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se acidificó con HCl 1 M. El precipitado blanco que se producía se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

40 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 8,0 (d, 2H).

EJEMPLO 21: Síntesis de ácido 4-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(2,5-difluorobenciloxi)acetofenona:

45 Utilizando el método del Ejemplo 8, Etapa A, utilizando bromuro de 2,5-difluorobencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 2H); 8,0 (d, 2H).

50 Etapa B: Preparación de 4-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 2H); 8,0 (d, 2H).

5

Etapa C: Preparación de ácido 4-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

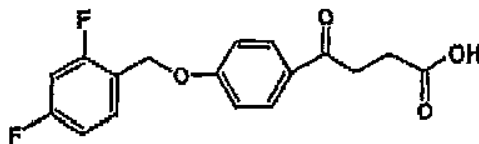
A una disolución de 4-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo (Etapa B, 16,51 g, 47,4 mmol) en etanol abs. (100 ml) se añadió NaOH 1 N (40 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó con HCl 1 M y se concentró en vacío. La mezcla bruta se recogió en cloroformo y se lavó con agua. La capa acuosa se lavó una vez más con cloroformo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo: metanol 95:5, dotado con ácido acético) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 2H); 8,0 (d, 2H).

15

EJEMPLO 22: Síntesis de ácido 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 4-(2,4-difluorobenciloxi)acetofenona:

20

Utilizando el método del Ejemplo 8, Etapa A, utilizando bromuro de 2,4-difluorobencilo como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

25

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

30

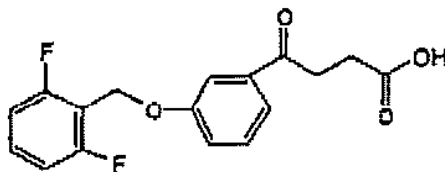
Etapa G: Preparación de ácido 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 21, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

35

EJEMPLO 23: Síntesis de ácido 4-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 3-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona:

40

Utilizando el método del Ejemplo 8, Etapa A, utilizando 3-hidroxiacetofenona como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

45

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

50

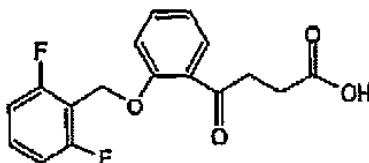
Etapa C: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 21, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

5

EJEMPLO 27: Síntesis de ácido 4-(2-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de 2-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona:

10 Utilizando el método del Ejemplo 8, Etapa A, utilizando 2-hidroxiacetofenona como material de partida, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,1 (d, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,8 (d, 1H).

15 Etapa B: Preparación de 4-(2-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,1 (d, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,8 (d, 1H).

20

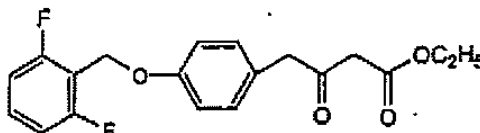
Etapa C: Preparación de ácido 4-(2-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 21, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,1 (d, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,8 (d, 1H).

25

EJEMPLO 28: Síntesis de 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-3-oxobutirato de etilo



Etapa A: Preparación de 4-hidroxibencilato de etilo:

30

A una disolución agitada de alcohol 4-hidroxibencilico (4 g, 26,28 mmol) en DMF seca (15 ml), piridina (1 ml) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (6,50 g, 31,5 mmol) se añadió EtOH abs (3,26 g, 78,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

35

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,7 (d, 2H); 7,1 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-(2,6-difluorobenciloxi)benzilato de etilo:

40

A una disolución de NaH (al 60% dispersada en aceite, 0,393 g, 9,8 mmol) en DMF seca (20 ml) se añadió 4-hidroxibencilato de etilo (Etapa A, 1,59 g, 8,8 mmol). Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió bromuro de 2,6-difluorobencilo (1,64 g, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con NH_4Cl sat. y se concentró en vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó dos veces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró, concentró y purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

45

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 4H); 7,2-7,4 (m, 3H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(2,6-difluorobenciloxi)bencilico:

50

A una disolución agitada de 4-(2,6-difluorobenciloxi)benzilato de etilo (Etapa B, 2,14 g, 6,9 mmol) en EtOH abs. (30

ml) se añadió NaOH 1 N (10 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó mediante HCl 1 M y se filtró. El precipitado blanco se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 4H); 7,2-7,4 (m, 3H).

5

Etapa D: Preparación de cloruro de 4-(2,6-difluorobenciloxi)bencilcarbonilo:

Cloruro de tionilo (10 ml) se añadió a ácido 4-(2,6-difluorobenciloxi)bencilico (Etapa C, 1,61 g, 5,79 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se concentró en vacío para proporcionar un aceite amarillo pálido que se utilizó sin purificación adicional.

10

Etapa E: 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-3-oxobutirato de etilo:

A una disolución de ácido de Meldrum (0,846 g, 5,8 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió piridina (2 ml) a lo largo de un período de 10 minutos a 0°C . A esta disolución se añadió cloruro de 4-(2,6-difluorobenciloxi)bencilcarbonilo (Etapa D, 1,71 g, 5,7 mmol) en diclorometano (5 ml), lo cual resultó en una disolución naranja. La disolución naranja oscura se agitó durante 1 hora a 0°C , se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se vertió sobre HCl 2 M y hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano.

15

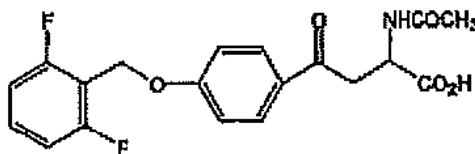
20

Las capas orgánicas reunidas se lavaron dos veces con HCl 2 M y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron para formar un sólido. El sólido se suspendió en EtOH abs. (15 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se separó en vacío para dar un aceite oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,4 (s, 2H); 3,7 (s, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 4H); 7,1 (d, 2H); 7,3 (m, 1H).

EJEMPLO 33: Síntesis de ácido (2RS) 2-(N-acetil)-4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



30 Etapa A: Preparación de 4-(2,6-difluorobenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 31, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

35 Etapa B: Preparación de 2-bromo-1-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-1-etanona:

Utilizando el método del Ejemplo 29, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 4,4 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

40 Etapa C: Preparación de (N-acetil)(2-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-2-oxoetil)propanodioato de dietilo:

A una disolución de acetamidomalonato de dietilo (0,949 g, 4,3 mmol) y NaOEt 0,301 g, 4,4 mmol) en EtOH abs. (25 ml) se añadió 2-bromo-1-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-1-etanona (Etapa B, 1,42 g, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró en vacío. El residuo bruto se repartió entre EtOAc y NaOH 0,01 N. La capa orgánica se lavó con agua y HCl 0,001 M, se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

45

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 6H); 2,0 (s, 3H); 4,2-4,3 (m, 6H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

50

Etapa D: Preparación de ácido (2RS)-2-(N-acetil)-4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

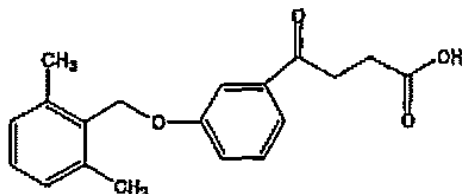
A una disolución de (N-acetil)(2-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-2-oxoetil)propanodioato de dietilo (Etapa C, 1,28 g, 2,6 mmol) en agua (20 ml) se añadió NaOH (0,529 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, luego se añadió ácido acético glacial (18 ml) y el reflujo continuó durante 3 horas adicionales. La mezcla se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna

55

de gel de sílice (cloroformo:metanol 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2,0 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,8 (t, 1H), 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

5 EJEMPLO 35: Síntesis de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de alcohol 2,6-dimetilbencilico:

10 A una disolución de ácido 2,6-dimetilbenzoico (10 g, 66,5 mmol) y carbonato de potasio (9,18 g, 66,5 mmol) en dimetilformamida (67 ml), se añadió yoduro de metilo (8,28 ml, 133,15 ml) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió tolueno y agua, y la capa orgánica se lavó con K_2CO_3 al 3%, HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. El residuo oleoso se re-disolvió en THF seco (135 ml), se añadió a LiAlH_4 (3,79 g, 99,8 mmol) y se agitó durante 4 horas en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se añadió lentamente HCl 1 N, seguido de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. El residuo oleoso se utilizó sin purificación adicional.

15 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 4,7 (s, 2H); 7,0-7,15 (m, 3H).

Etapa B: Preparación de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)acetofenona:

20 A una disolución agitada de 3'-hidroxiacetofenona (8,07 g, 59,24 mmol) y trifetilfosfina (16,93 g, 64,5 mmol) en THF seco (180 ml) se añadió gota a gota alcohol 2,6-dimetilbencilico (8,05 g, 59,24 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (11,24 g, 64,57 mmol) en THF seco (45 ml) y DMF seca (18 ml) a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó dos veces con agua. NaOH 1 N y salmuera se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

25 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

30 Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

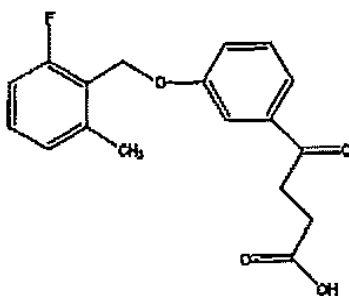
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

35 Etapa D: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

A una disolución de 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo (Etapa C, 12,31 g, 36,2 mmol) en etanol abs. (160 ml) se añadió NaOH 1 N (50 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se acidificó con HCl 1 M. El precipitado blanco que se produce se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

40 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (t, 1H), 7,6 (m, 2H).

45 EJEMPLO 36: Síntesis de ácido 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico:

5 Sintetizado como se describe en el Ejemplo 89(d) de la Publicación de Patente Internacional N° WO 97/34893, página 43.

Etapa B: Preparación de alcohol 2-fluoro-6-metilbencílico:

10 Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.
 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); 6,85 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,15 (m, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)acetofenona:

15 Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.
 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 3H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

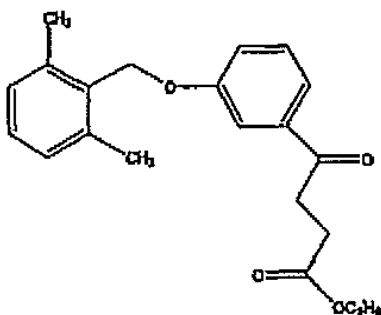
Etapa D: Preparación de 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

20 Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.
 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Etapa E: Preparación de ácido 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

25 A una disolución de 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo (Etapa D, 8,56 g, 24,9 mmol) en etanol abs. (100 ml) se añadió NaOH 1 N (40 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó con HCl 1 M y se concentró. El residuo se recogió en cloroformo y se lavó con HCl 1 M, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. La purificación se realizó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol 95:5 dotado con ácido acético) para
 30 proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H), 7,6 (m, 2H).

EJEMPLO 37: Síntesis de 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo



35 Etapa A: Preparación de alcohol 2,6-dimetilbencílico:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.
 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 4,7 (s, 2H); 7,0-7,15 (m, 3H).

Etapa B: Preparación de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

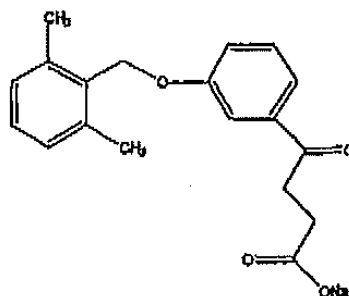
5 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

10 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

EJEMPLO 38: Síntesis de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, sal sódica



15 Etapa A: Preparación de alcohol 2,6-dimetilbencilico:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 4,7 (s, 2H); 7,0-7,15 (m, 3H).

20 Etapa B: Preparación de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

25 Etapa C: Preparación de 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

30

Etapa D: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 36, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

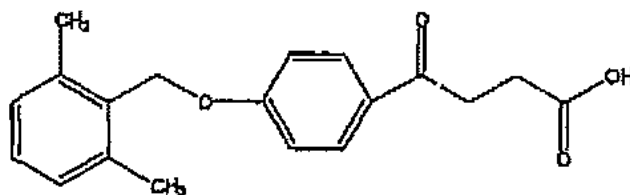
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

35 Etapa E: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, sal sódica:

El ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico (Etapa D, 5,5 g, 17,6 mmol) se disolvió en etanol abs. (20 ml) calentando suavemente, seguido de la adición de NaOH (0,705 g) a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se concentró en vacío y se liofilizó para dar un sólido blanco.

40 ^1H RMN (270 MHz, D_2O): 2,0 (s 6H); 2,5 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 4,8 (s, 2H); 6,8 (d, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,2 (t, 1H); 7,5 (d, 2H).

EJEMPLO 39: Síntesis de ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de alcohol 2,6-dimetilbencílico:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

5 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 4,7 (s, 2H); 7,0-7,15 (m, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-(2,6-dimetilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

10 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0-7,2 (m, 5H); 8,0 (d, 2H).

Etapa C: Preparación de 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

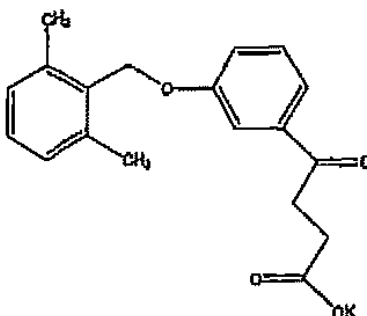
15 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0-7,2 (m, 5H); 8,0 (d, 2H).

Etapa D: Preparación de ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 36, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

20 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0-7,2 (m, 5H); 8,0 (d, 2H).

EJEMPLO 40: Síntesis de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, sal potásica



25 Etapa A: Preparación de alcohol 2,6-dimetilbencílico:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 4,7 (s, 2H); 7,0-7,15 (m, 3H).

30 Etapa B: Preparación de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

35 Etapa C: Preparación de 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

40

Etapa D: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 36, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,45 (t, 1H);

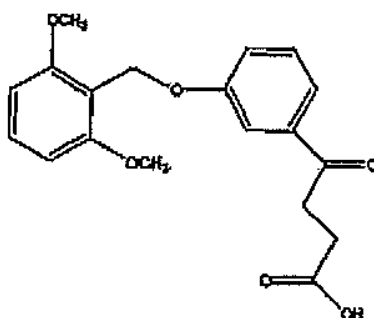
7,6 (m, 2H).

Etapa E: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, sal potásica

5 El ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico (Etapa D, 6,0 g, 19,4 mmol) se disolvió en etanol abs. (20 ml) calentando suavemente, seguido de la adición de KOH (1,21 g) a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se concentró en vacío y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (270 MHz, D₂O): 2,3 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,45 (t, 1H), 7,6 (m, 2H).

EJEMPLO 41: Síntesis de ácido 4-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico



15 Etapa A: Preparación de alcohol 2,6-dimetilbencilico:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 3,9 (s, 6H); 4,8 (s, 2H); 6,5 (d, 2H); 7,25 (m, 1H).

20 Etapa B: Preparación de 3-(2,6-dimetoxibenciloxi)acetofenona:

Utilizando el método del Ejemplo 35, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,6 (s, 3H); 3,9 (s, 6H); 5,2 (s, 2H); 6,6 (d, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,5 (d, 1H); 7,7 (d, 1H).

25 Etapa C: Preparación de 4-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,8 (s, 6H); 4,1 (q, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,5 (d, 2H); 7,3-7,4 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (d, 1H).

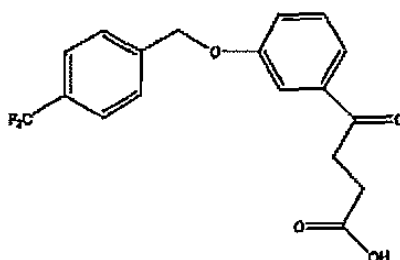
30 Etapa D: Preparación de ácido 4-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 36, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,8 (s, 6H); 5,2 (s, 2H); 6,5 (d, 2H); 7,3-7,4 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (d, 1H).

35

EJEMPLO 43: Síntesis de ácido 4-(3-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)-4-oxobutírico



Etapa A: Preparación de (3-(4-(trifluorometil)benciloxi)acetofenona:

40 Utilizando el método del Ejemplo 31, Etapa A, utilizando bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo y 3-hidroxiacetofenona como materiales de partida, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4-7,6 (m, 6H).

Etapa B: Preparación de 4-(3-(4-trifluorometil)benciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo:

Utilizando el método del Ejemplo 17, Etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

5 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 1,3 (t, 3H); 2,7 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4-7,6 (m, 6H).

Etapa C: Preparación de ácido 4-(3-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)-4-oxobutírico:

Utilizando el método del Ejemplo 36, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

10 ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3): 2,7 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4-7,6 (m, 6H).

EJEMPLOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

15 EJEMPLO A. El compuesto AH mejora las anomalías metabólicas en diabetes insulino dependiente

Estreptozotocina (STZ) es una toxina que destruye selectivamente las células beta pancreáticas productoras de insulina y se utiliza ampliamente para inducir la diabetes insulino dependiente en animales experimentales.

20 Ratones Balb/C hembras (8 semanas de edad; 18-20 gramos de peso corporal) se trataron con estreptozotocina (STZ) (50 mg/kg, i.p. en cada uno de los cinco días consecutivos). Catorce días después de la última dosis de STZ, se midió la glucosa en sangre para verificar que los animales eran diabéticos, y los ratones se dividieron en dos grupos de 5 animales cada uno, recibiendo un grupo el Compuesto AH (250 mg/kg) diariamente mediante sonda nasogástrica, y el otro recibió vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,75%, un agente de suspensión, en agua). También se vigiló un grupo de ratones no diabéticos del mismo cohorte que no recibió STZ. Las muestras de sangre se tomaron periódicamente para la determinación de concentraciones de glucosa en sangre y también se registraron los pesos corporales.

30 Después de varias semanas de tratamiento, las concentraciones de glucosa en sangre en ratones tratados con el Compuesto AH por vía oral comenzaron a disminuir en dirección a la línea base, mientras que la glucosa en sangre en animales control tratados con vehículo continuó aumentando. En la Tabla 1 se muestran los pesos corporales y las concentraciones de glucosa en sangre, triglicéridos y colesterol 14 semanas después del comienzo del tratamiento con el fármaco.

35

40

Tabla 1 Químicas del suero y pesos corporales en ratones diabéticos con estreptozotocina con el Compuesto AH por vía oral durante 14 semanas

45

Grupo	Glucosa mg/dL	Triglicéridos mg/dL	Colesterol mg/dL	Peso corporal (g)
No diabético + Vehículo	138 ± 6	88 ± 9	88 ± 6	21 ± 0,6
Diabético + Vehículo	615 ± 46	154 ± 16	133 ± 6	17,5 ± 1,0
Diabético + Compuesto AH	207 ± 12	62 ± 7*	82 ± 2*	21,7 ± 0,8*

* = significativamente diferente del grupo Diabético con STZ, $P < 0,001$

El tratamiento con el Compuesto AH por vía oral dio como resultado una mejora significativa en las anomalías metabólicas asociadas con diabetes insulino dependiente.

50 EJEMPLO B. El Compuesto AH por vía oral mejora la supervivencia de ratones con diabetes insulino-dependiente letal

Ratones Balb/C hembras (14 semanas de edad) fueron tratados con una dosis única de estreptozotocina (175

mg/kg i.p.) para inducir diabetes insulino dependiente grave. Siete días más tarde, los ratones fueron divididos en tres grupos de tratamiento: Compuesto AH, pioglitazona y vehículo. Los ratones fueron tratados diariamente a través de sonda nasogástrica por vía oral y a lo largo del tiempo se vigiló la supervivencia.

5

Tabla 2: Supervivencia a las 12 semanas

Grupos	Supervivientes
Vehículo	0/5
Pioglitazona 30 mg/kg/día	2/5
Compuesto AH 250 mg/kg/día	4/5

10 Todos los animales diabéticos tratados con vehículo oral murieron de diabetes grave no controlada. Dos de los cinco animales tratados con pioglitazona, un sensibilizador de insulina antidiabético, utilizado para tratar seres humanos con diabetes no insulino dependiente, permanecían vivos a las 12 semanas, pero habían perdido un 15-20% de su peso corporal. Cuatro de los cinco animales tratados con Compuesto AH por vía oral permanecieron vivos a las 12 semanas, y sus pesos corporales se recuperaron y se mantuvieron en el intervalo normal.

15

EJEMPLO C: Compuesto AA por vía oral reduce la mortalidad en diabetes insulino dependiente grave

15 Ratones balb/C hembras (19 semanas de edad al comienzo del experimento) fueron enfrentados a múltiples dosis elevadas de STZ (75 mg/kg i.p. en 5 días consecutivos). Los animales se dividieron luego en dos grupos (20 ratones/grupo) emparejados en cuanto a la gravedad de la diabetes. Cuatro días después de la última dosis de STZ, se iniciaron los tratamientos. Un grupo recibió vehículo (0,4 ml de HPMC al 0,75%, p.o.) y el otro grupo recibió COMPUESTO AA por vía oral (30 mg/kg/día). Al cabo de tres semanas de tratamiento diario, la mortalidad acumulativa en el grupo Control Vehículo era de 19/20 ratones. En contraposición, sólo 5/20 de los ratones tratados con COMPUESTO AA murieron durante este tiempo.

25

EJEMPLO D: El Compuesto AH reduce la incidencia de diabetes espontánea y mortalidad en ratones NOD

25 Una proporción sustancial de ratones NOD (siglas inglesas de “diabéticos no obesos”) desarrollaron diabetes insulino dependiente como consecuencia de la destrucción autoinmune espontánea de células de islotes pancreáticos. Dos grupos de 20 ratones NOD (de 6 semanas de edad) fueron tratados diariamente con vehículo por vía oral (0,4 ml de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,75% en agua; HPMC) o Compuesto AH (200 mg/kg/día) suspendido en HPMC. La incidencia de mortalidad debida al desarrollo espontáneo de diabetes insulino dependiente grave se vigiló a lo largo de un período de siete meses. Al término de este tiempo, 13/20 ratones tratados con vehículo habían muerto por una diabetes no controlada, mientras que habían muerto 5/20 ratones tratados con Compuesto AH.

35 EJEMPLO E: El Compuesto AW reduce la hiperglucemia e hiperlipidemia, y mejora la enfermedad del hígado graso en ratones diabéticos obesos ob/ob

40 Ratones ob/ob tienen un defecto en el gen de leptina, una proteína implicada en la regulación del apetito y del metabolismo energético, y son hiperfágicos, obesos y resistentes a la insulina. Desarrollan hiperglucemia e hígado graso.

45 Ratones C57BL/6 flacos (ob/+ heterocigotos) y obesos (ob/ob homocigotos) machos, de aproximadamente 8 semanas de edad se obtuvieron de Jackson Labs (Bar Harbor, ME) y se asignaron aleatoriamente a grupos de 5 animales, de modo que los pesos corporales y la concentración de glucosa en sangre eran similares entre los grupos. Todos los animales fueron mantenidos bajo control de temperatura (23°C), humedad relativa (50 ± 5%) y luz (7:00-19:00), y se les permitió acceso libre al agua y a los piensos de laboratorio (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD). La glucosa en sangre se determinó rutinariamente con tiras de ensayo de glucosa y un dispositivo Glucometer Elite XL (Bayer Corporation). A intervalos seleccionados se obtuvieron muestras de sangre (~ 100 microlitros) con un tubo capilar heparinizado a través del seno retro-orbital para el análisis de la química del suero. Los análisis de la química del suero (glucosa, triglicéridos, colesterol, BUN, creatinina, AST, ALT, SDH, CPK y ácidos grasos libres) se realizaron en un analizador Hitachi 717, y la insulina en plasma y la insulina pancreática se midieron mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD).

55 Grupos de ratones ob/ob fueron divididos en cohortes de tratamiento tal como se indica más adelante y se les administraron dosis orales diarias de Compuesto AW (10, 30, 100, 150 ó 300 mg), rosiglitazona (1, 3, 10 ó 30 mg) o pioglitazona (30 ó 100 mg). Estos dos últimos compuestos son fármacos insulino sensibilizantes utilizados en el tratamiento de pacientes humanos con diabetes mellitus no insulino dependiente y se utilizan como comparadores

para la eficacia y seguridad de compuestos de la invención. Los intervalos de dosis de compuestos en este experimento se eligieron para que incluyeran tanto dosis sub-óptima como potencialmente supra-óptima.

5 El Compuesto AW producía una reducción de la glucosa en sangre equiparable a la conseguida con pioglitazona y rosiglitazona tal como se muestra en la Tabla 3. A dosis de 100 a 300 mg/kg/día, el Compuesto AW reducía los triglicéridos y ácidos grasos en el suero mejor que lo hacía rosiglitazona o pioglitazona en sus dosis anti-hiperglucémicas óptimas.

10 Tabla 3 Efecto del Compuesto AW, pioglitazona (PG) y rosiglitazona (RSG) sobre la glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres en suero en ratones ob/ob

Grupo	Glucosa \pm EMT mg/dL	Triglicéridos \pm EMT mg/dL	Ácidos grasos libres \pm EMT micromoles/L
ob/+	268,6 \pm 12,9	111,6 \pm 12,0	2216 \pm 197,4
15 ob/ob	384,2 \pm 53,8	106,6 \pm 2,909	3399 \pm 345,6
AW-10	369,6 \pm 62,5	115,6 \pm 7,8	3697,4 \pm 357,8
AW-30	280,2 \pm 46,7	96,4 \pm 7,3	2552,2 \pm 334,7
AW-100	286 \pm 47,1	66,2 \pm 5,9	1476 \pm 82,1
AW-150	168,6 \pm 28,8	72,6 \pm 5,6	1481 \pm 158,8
20 AW-300	128,4 \pm 8,8	63,6 \pm 3,4	1452,6 \pm 111,1
PG-30	188,2 \pm 21,4	111,2 \pm 7,5	2606 \pm 139,2
PG-100	174,6 \pm 11,5	95,2 \pm 4,8	1983,4 \pm 66,1
RSG-1	142,75 \pm 8,8	109,75 \pm 4,4	2090,75 \pm 67,7
RSG-3	190,2 \pm 12,7	107,8 \pm 3,8	2317,6 \pm 85,3
25 RSG-10	186,2 \pm 21,4	111,2 \pm 7,5	2606,4 \pm 139,2
RSG-30	174,6 \pm 11,5	95,2 \pm 4,8	1983,4 \pm 66,1

30 Ratones ob/ob desarrollan enfermedad del hígado graso inflamatoria crónica y se consideran un modelo de animal para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), una afección que puede conducir hacia cirrosis progresiva y disfunción hepática. La NASH, la acumulación de grasa aumenta la susceptibilidad del hígado a la lesión inflamatoria. Un signo característico de NASH en pacientes es, en ausencia de infección viral o alcoholismo, niveles elevados en suero de enzimas que son liberadas de hepatocitos deteriorados, p. ej. alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y sorbitol deshidrogenasa (SDH). Estas enzimas están elevadas en ratones ob/ob como consecuencia del hígado graso y de una inflamación secundaria. En la Tabla 4 se muestran ALT, AST y SDH en muestras de suero procedentes de ratones tratados con Compuesto AW, pioglitazona y rosiglitazona, como lo son niveles de enzimas en suero procedente de ratones flacos normales y de ratones control diabéticos tratados sólo con vehículo. ALT, AST y SDH están significativamente elevadas en ratones ob/ob obesos diabéticos en comparación con ratones flacos. El tratamiento con Compuesto AW a dosis que oscilan entre 30 mg/kg/día y 300 mg/kg/día dio como resultado una disminución dependiente de la dosis en 40 enzimas del hígado en suero. En contraposición, pioglitazona (30 y 100 mg/kg/día) y rosiglitazona (1 a 30 mg/kg/día) inducían un aumento en ALT y en AST y no cambiaban la SDH. Los perfiles de enzima del hígado en suero se correlacionan con la histología del hígado. Ratones diabéticos obesos ob/ob tratados con vehículo tenían una acusada acumulación de grasa en el hígado en gotitas intracelulares discretas. El tratamiento diario con 45 Compuesto AW durante 4 semanas determinó una reducción acusada en las gotitas de grasa del hígado, mientras que ni pioglitazona ni rosiglitazona reducían el tamaño ni la densidad de las gotitas de grasa en los hepatocitos.

Tabla 4 Efecto del Compuesto AW, pioglitazona y rosiglitazona sobre indicadores enzimáticos de la lesión del hígado

Grupo	ALT (U/L) \pm EMT	AST (U/L) \pm EMT	SDH (U/L) \pm EMT
50 Flaco	106,4 \pm 16,3	25,6 \pm 2,7	23,2 \pm 4,5
Diabético	447,2 \pm 63,4	645,6 \pm 104,8	745,8 \pm 102,4
2022-10	483,8 \pm 81,9	653,4 \pm 104,8	626,8 \pm 93,8
AW-30	320,2 \pm 46,2	399,6 \pm 74,4	333,0 \pm 66,9
55 AW-100	202,8 \pm 38,0	143,8 \pm 30,4	121,2 \pm 14,1
AW-150	149,2 \pm 15,6	185,8 \pm 26,0	166,2 \pm 20,0
AW-300	188,2 \pm 10,3	335,4 \pm 44,8	207,0 \pm 29,3
PG-30	713,6 \pm 80,6	1024 \pm 88,7	782,0 \pm 70,6
PG-100	646,0 \pm 56,1	901,0 \pm 49,3	603,0 \pm 27,3
60 RSG-1	668,8 \pm 42,9	798,0 \pm 73,8	644,5 \pm 51,6
RSG-3	716,6 \pm 56,6	853,8 \pm 43,8	615,4 \pm 38,6
RSG-10	713,6 \pm 80,5	1024,0 \pm 88,7	782,0 \pm 70,6

RSG-30 648,0 ± 56,1 901,2 ± 49,3 603,0 ± 27,3

5 Los ratones ob/ob aumentaron de peso corporal durante el período de tratamiento de cuatro semanas. Tal como se muestra en la Tabla 5, pioglitazona y rosiglitazona exacerbaban el aumento de peso con relación a los ratones tratados con vehículo, mientras que el Compuesto AW inducía una atenuación dependiente de la dosis del aumento de peso.

Tabla 5 Efecto del Compuesto AW, pioglitazona y rosiglitazona sobre el aumento de peso en ratones ob/ob

Grupos	Aumento de peso corporal medio (gramos)
HPMC (Vehículo)	+7,4
AW-3 mg/kg/día	+ 7,3
AW-10 mg/kg/día	+6,7
AW-30 mg/kg/día	+6,4
AW-100 mg/kg/día	+3,4
AW-150 mg/kg/día	+4,6
AW-300 mg/kg/día	-0,7
PG-30 mg/kg/día	+10,0
PG-100 mg/kg/día	+13,6
RSG-1 mg/kg/día	+8,2
RSG-3 mg/kg/día	+8,5
RSG-10 mg/kg/día	+11,0
RSG-30 mg/kg/día	+12,0

10 EJEMPLO F: Efectos hipoglucémicos agudos de compuestos de la invención en ratones diabéticos: Experimento 1.

Compuestos de la invención exhiben actividad anti-hiperglucémica aguda en animales con diabetes no insulino dependiente.

15 Ratones diabéticos ob/ob machos fueron divididos aleatoriamente en grupos de cinco animales cada uno. Los pesos corporales eran 50-55 g y la glucosa en sangre era de aproximadamente 300 mg/dL en el estado alimentado. Mediante sonda nasogástrica se administró una dosis oral única de una sustancia de ensayo suspendida en vehículo de carboximetilcelulosa al 0,5%. La glucosa en sangre se midió en gotitas de sangre obtenidas haciendo una incisión en la vena de la cola con una cuchilla utilizando tiras de ensayo de glucómetro y un dispositivo Glucometer Elite XL (Bayer) a las 0, 0,5, 2, 4, 6 y 18 horas después de la dosificación inicial. Una reducción del 10% en la glucosa en sangre frente al vehículo oral se considera un resultado de rastreo positivo. Reducciones de glucosa en sangre eran generalmente máximas a las 6 horas después de la administración del fármaco.

25 Tabla 6: Efecto hipoglucémico agudo de compuestos de la invención en ratones diabéticos obesos ob/ob

Grupo de tratamiento	Glucosa en sangre después de 6 horas	% de reducción frente al control
30 Vehículo	297 ± 35	0,0 ± 11,8
Compuesto AA	242 ± 25	-18,5 ± 8,4
Compuesto AB	181 ± 19	-39,1 ± 6,4
Compuesto AG	222 ± 23	-25,3 ± 7,7
Compuesto AH	223 ± 11	-24,9 ± 3,7
35 Compuesto AI	255 ± 9	-14,1 ± 3,0
Compuesto AJ	190 ± 14	-36,0 ± 4,7
Compuesto AK	210 ± 10	-29,3 ± 3,4
Compuesto AL	168 ± 13	-43,4 ± 4,4

40 * La glucosa en sangre inicial en este grupo era 416 ± 29 mg/dL y la lectura durante 6 horas se normaliza a la del valor inicial. En todos los otros grupos en este experimento, la glucosa en sangre inicial media era ≤ 300 mg/dL

45 EJEMPLO G: Efectos hipoglucémicos agudos de compuestos de la invención en ratones diabéticos: Experimento 2
 Compuestos de la invención exhiben actividad anti-hiperglucémica aguda en animales con diabetes no insulino

dependiente.

5 Ratones ob/ob machos (50-55 gramos; glucosa en sangre ~ 300 mg/dL) se dividieron en grupos de cinco animales cada uno y se les administró una dosis oral única en fármaco de ensayo (250 mg/kg) suspendida en vehículo de carboximetilcelulosa al 0,5%; un grupo control recibió vehículo por vía oral solo.

Seis horas después de la administración oral de fármacos de ensayo o vehículo (control) se obtuvieron muestras de sangre de una vena de la cola y se determinó el contenido en glucosa con un glucómetro.

Tabla 7: Efecto hipoglucémico agudo de compuestos de la invención en ratones diabéticos obesos ob/ob

10	Grupo de tratamiento	Glucosa en sangre después de 6 horas	% de reducción frente al control
	Vehículo	305 ± 20 mg/dL	0,0 ± 5,0
	Compuesto AN	152 ± 11	-50,2 ± 4,5%
	Compuesto AQ	220 ± 17	-27,9 ± 4,2%
15	Compuesto AT	198 ± 28	-35,1 ± 2,3%
	Compuesto AU	224 ± 26	-26,6 ± 2,8%
	Compuesto AV	207 ± 23	-32,1 ± 3,0%
	Compuesto AW	143 ± 15	-53,1 ± 3,1%
20	Compuesto AY	185 ± 21	-39,3 ± 2,9%

El tratamiento oral con compuestos de la invención obtiene un efecto anti-hiperglucémico agudo en ratones diabéticos obesos.

25 EJEMPLO H: Efectos antidiabéticos de compuestos de la invención en ratones db/db

30 Ratones db/db tienen un defecto en la señalización de leptina, conduciendo a la hiperfagia, obesidad y diabetes. Además de ello, a diferencia de ratones ob/ob que tienen islotes relativamente robustos, sus células de los islotes pancreáticos productoras de insulina sufren una insuficiencia durante la hiperglucemia crónica, de modo que pasan de una hiperinsulinemia (asociada con la resistencia a la insulina periférica) a diabetes hipoinsulinémica.

35 A ratones db/db machos se les administraron por vía oral diariamente tratamientos con vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,75%) o compuestos antidiabéticos tal como se indica más abajo. Muestras de sangre se obtuvieron a través del seno retro-orbital para el análisis de la química del suero o a través de la vena de la cola para la medición de glucosa con una tira de ensayo y un glucómetro.

40 Al cabo de cuatro semanas de dosificación oral diaria, el Compuesto AW obtuvo una reducción significativa en la glucosa en sangre. Aun cuando pioglitazona reducía inicialmente la glucosa en sangre a lo largo de las 3 primeras semanas, su actividad fracasó ampliamente en el momento de 4 semanas y después de ello. En la bibliografía se reseñó que la dosis de pioglitazona utilizada en este experimento era una dosis máximamente eficaz para el tratamiento de ratones db/db (Shimaya et al. (2000), Metabolism 49: 411-7).

Tabla 8

Grupos	Glucosa mg/dL	Glucosa (% de control)
Vehículo (control)	562 ± 24	100 ± 4
Compuesto AW – 150 mg/kg	313 ± 34*	56 ± 6*
Pioglitazona – 100 mg/kg	558 ± 28	99 ± 5

* menos que el valor del control vehículo, p < 0,05

- 5 En un segundo experimento en ratones db/db, la actividad antidiabética de Compuesto BI se comparó con la de rosiglitazona. Después de 8 semanas de tratamiento, la glucosa en sangre y los triglicéridos eran significativamente menores en animales tratados con Compuesto BI o rosiglitazona, en comparación con controles tratados con vehículo. En la bibliografía publicada se reseñó que la dosis de rosiglitazona utilizada en este estudio era la dosis óptima para ratones db/db de fase tardía (Lenhard et al., (1999) Diabetologia 42: 545-54). Los grupos consistían en 6-8 ratones cada uno.

Tabla 9

Grupos	Glucosa mg/dL	Triglicéridos (mg/dL)
Vehículo (control)	686 ± 47	147 ± 13
Rosiglitazona - 20 mg/kg	343 ± 38*	89 ± 16*
Compuesto BI - 150 mg/kg	254 ± 30*	99 ± 8*

* menos que el valor del control vehículo, P < 0,05 (ANOVA de una vía)

EJEMPLO I: Efectos antidiabéticos de compuestos de la invención en ratones db/db

- 15 Ratones db/db tienen un defecto en la señalización de la leptina, que conduce a hiperfagia, obesidad y diabetes. Además de ello, a diferencia de ratones ob/ob sobre un fondo de C57BL/6J, ratones db/db sobre un fondo C57BL/KS sufren una insuficiencia de sus células β de islotes pancreáticos productoras de insulina, dando como resultado el progreso de hiperinsulinemia (asociada con resistencia a la insulina periférica) a diabetes hipoinsulinémica.

- 20 Ratones C57BL/Ksola obesos machos (db/db homocigóticos), de aproximadamente 8 semanas de edad, se obtuvieron de Jackson Labs (Bar Harbor, ME) y se asignaron aleatoriamente a grupos de 5 - 7 animales, de modo que los pesos corporales (50-55 g) y los niveles de glucosa en suero (≥ 300 mg/dL en estado alimentado) eran similares entre grupos; ratones flacos machos (db/+ heterocigotos) servían como controles de cohorte. Después de la llegada, se permitió un mínimo de 7 días para la adaptación. Todos los animales fueron mantenidos bajo temperatura controlada (23°C), humedad relativa (50 ± 5%) y luz (7:00-19:00) y se les permitió acceso libre a pienso estándar (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD) y agua.

- 25 A las cohortes de tratamiento se les administraron diariamente dosis orales de (hidroxipropilmetilcelulosa al 1%), Compuestos BI, BO, BP, BQ o BR durante 2 semanas. Al término del período de tratamiento se retiraron 100 μ l de sangre venosa en un tubo capilar heparinizado del seno retro-orbital de ratones db/db para el análisis de la química del suero.

- 30 En la Tabla 10 se muestran los efectos de compuestos de la invención en glucosa en sangre no en ayunas; en la Tabla 11 se muestran los efectos sobre triglicéridos y/o ácidos grasos libres en suero.

- 35 Tabla 10: Los efectos de Compuestos BI, BO, BQ o sobre la glucosa en sangre en el modelo de ratón db/db

Grupos	Glucosa mg/dL	Glucosa (% de control)
Vehículo (control)	632 ± 19	100 ± 3
BI - 150 mg/kg	279 ± 35*	44 ± 6*
BI - 100 mg/kg	423 ± 53*	67 ± 8*
BO - 100 mg/kg	586 ± 58	93 ± 9
BQ - 100 mg/kg	473 ± 49*	75 ± 7*

Niveles de glucosa en sangre en ratones db/+ heterocigotos flacos, no diabéticos eran 225 ± 15 mg/dL

Tabla 11: Efecto de los Compuestos BI, BO, BQ o sobre glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres en suero en ratones db/db

5	Grupo	Triglicéridos \pm EMT (mg/dL)	Ácidos grasos libres \pm EMT (μ M)
	Flaco	142,4 \pm 6,3	2577,6 \pm 80,8
	Diabético	444,3 \pm 57,3	4044,9 \pm 158,5
	BI-150	103,6 \pm 8,3	2234,0 \pm 162,6
	BI-100	134,0 \pm 3,1	2999,9 \pm 98,7
10	BO-100	261,1 \pm 24,3	3766,3 \pm 234,5
	BQ-100	131,6 \pm 20,7	2825,9 \pm 110,9

EJEMPLO J: Efectos antidiabéticos de compuestos de la invención en ratones db/db

15 Ratones db/db tienen un defecto en la señalización de la leptina, que conduce a hiperfagia, obesidad y diabetes. Además de ello, a diferencia de ratones ob/ob sobre un fondo de C57BL/6J, ratones db/db sobre un fondo C57BL/KS sufren una insuficiencia de sus células de islotes pancreáticos productoras de insulina, dando como resultado el progreso de hiperinsulinemia (asociada con resistencia a la insulina periférica) a diabetes hipoinsulinémica.

20 Ratones C57BL/Ksola obesos machos (db/db homocigóticos), de aproximadamente 8 semanas de edad, se obtuvieron de Jackson Labs (Bar Harbor, ME) y se asignaron aleatoriamente a grupos de 5 - 7 animales, de modo que los pesos corporales (50-55 g) y los niveles de glucosa en suero (\geq 300 mg/dl en estado alimentado) eran similares entre grupos; ratones flacos machos (db/+ heterocigotos) servían como controles de cohorte. Después de la llegada, se permitió un mínimo de 7 días para la adaptación. Todos los animales fueron mantenidos bajo temperatura controlada (23°C), humedad relativa (50 \pm 5%) y luz (7:00-19:00) y se les permitió acceso libre a pienso estándar (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD) y agua.

30 A las cohortes de tratamiento se les administraron diariamente dosis orales de vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 1%), Compuestos BI o fenofibrato durante 2 semanas. Al término del período de tratamiento se retiraron 100 μ l de sangre venosa en un tubo capilar heparinizado del seno retro-orbital de ratones db/db para el análisis de la química del suero.

35 En la Tabla 12 se muestran los efectos de compuestos de la invención en glucosa en sangre no en ayunas; en la Tabla 13 se muestran los efectos sobre triglicéridos y ácidos grasos libres en suero.

Tabla 12: Los efectos de Compuestos BI, BS, BT, BU, BV y fenofibrato en ratones db/db

Grupos	Glucosa mg/dL	Glucosa (% de control)
Vehículo (control)	692,5 \pm 55,4	100 \pm 8
BI - 100 mg/kg	347,0 \pm 43,1*	50 \pm 6*
Fenofibrato - 113 mg/kg	563,2 \pm 49,0	81 \pm 7
Niveles de glucosa en sangre en ratones db/+ heterocigotos flacos, no diabéticos eran 208,5 \pm 6,6 mg/dL		

40

Tabla 13: Efecto de los Compuestos BI y fenofibrato sobre triglicéridos y ácidos grasos libres en suero en ratones db/db

45	Grupo	Triglicéridos \pm EMT (mg/dL)	Ácidos grasos libres \pm EMT (μ M)
	Flaco	114,2 \pm 8,7	2315,8 \pm 238,3
	Vehículo	232,8 \pm 20,7	3511,8 \pm 257,6
	BI	77,8 \pm 5,3	1997,2 \pm 196,4
50	Fenofibrato	109,3 \pm 9,1	3318,5 \pm 208,7

EJEMPLO K: Atenuación de cataractogenesis de compuestos de la invención en ratas obesas diabéticas Zucker (ZDF)

55 Las cataratas son una de las causas principales del progreso del declive de la visión y de la ceguera asociadas con el envejecimiento y la diabetes, y el modelo obeso diabético Zucker (ZDF) tiene muchas similitudes con la

cataractogenesis humana, incluidos cambios bioquímicos y esfuerzo oxidativo en la lente. Sin embargo, estas ratas sufren cataractogenesis típicamente entre las 14-16 semanas de edad.

5 Ratas ZDF machos y sus homólogos flacos Zucker (ZL) emparejados en edad (fa/+ o +/+) se obtuvieron de Genetic Models, Inc. (Indianapolis, IN) de 12 semanas de edad y se aclimataron durante 1 semana antes del estudio. Todos los animales fueron mantenidos bajo temperatura (23°C), humedad relativa (50 ± 5%) y luz (7:00-19:00) controladas y se les permitió acceso libre a pienso estándar (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD) y agua del grifo ad libitum. A las cohortes de tratamiento se les administró una dosis oral diaria de vehículo y 100 mg/kg de BI o BH durante 10 semanas. Los pesos corporales y la glucosa en sangre se determinaron rutinariamente (una vez a la semana, habitualmente alrededor de las 10:00 A.M.) de sangrías de la cola con tiras de ensayo de glucosa y un dispositivo Glucometer Elite XL (Bayer Corporation). Al término del período de tratamiento se recogieron 100 µl de sangre venosa (habitualmente a las 10:00 A. M.) en un tubo heparinizado a partir de la vena de la cola para el análisis de la química del suero (Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD). Los análisis de la química del suero (glucosa (GL), triglicéridos (TG), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), sorbitol deshidrogenasa (SDH) y ácidos grasos libres (FFA)) se realizaron en un analizador Hitachi 717 (Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD). La insulina del plasma se midió mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente, ECL (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD). Los animales fueron sacrificados y los tejidos y/u órganos (lente e hígado) se extirparon, pesaron (peso en húmedo) y se procesaron para los análisis bioquímicos. Malondialdehído (MDA), un producto principal de la peroxidación de lípidos, se sometió a ensayo en lentes de acuerdo con Ohkawa et al (1979), Analytical Biochem 95, 351-358).

La Tabla 14 muestra la incidencia de cataratas visibles en los ojos de las ratas ZDF. La Tabla 15 indica índices cuantitativos adicionales de cataractogenesis en los mismos animales.

25

Tabla 14: Atenuación de la caractogenesis por parte de los Compuestos BH y BI en ratas ZDF

Grupos de animales	N	Formación de cataratas		% de protección	
		Ojo Izquierdo	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo	Ojo Derecho
Vehículo-control	6	6/6	6/6	0	0
BI	6	3/6	1/6	50	83
BH	6	4/6	5/6	33	17
Flaco	4	0/4	0/4	N/D	N/D

35

40

45

Tabla 15: Atenuación de la caractogenesis por parte de BH y BI en ratas ZDF

Grupos	Peso (mg)		Tamaño (mm)		MDA lenticular nmol/g de lente
	Lente Izquierda	Lente Derecha	Lente Izquierda	Lente Derecha	
FLACO	51,2 ± 3,5	59,0 ± 0,4	3,8 ± 0,2	3,9 ± 0,1	0,4 ± 0,0
Vehículo	15,1 ± 1,4	16,8 ± 1,7	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2
BI	38,1 ± 7,3**	54,9 ± 1,2*	3,4 ± 0,2*	3,8 ± 0,1*	0,8 ± 0,1‡
BH	27,0 ± 7,2	20,0 ± 6,6	2,5 ± 0,3	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,2

Los datos son medias ± EMT. *p >0,05 comparado con los grupos vehículo-contróles (diabéticos) y tratados con Compuesto BH, respectivamente. **p < 0,05 comparado con vehículo-contróles; ‡p < 0,05 comparado con vehículo-contróles y lentes derechas con Compuesto BH, respectivamente (ANOVA de una vía, Ensayo Tukey). Todas las comparaciones múltiples por pares.

55

EJEMPLO L: Triglicéridos circulantes bajos en BI y BL, ácidos grasos libres, insulina y leptina orales en ratones C57BI/6J alimentados con un alto contenido en grasa

60

El ratón alimentado con un alto contenido en grasa es un modelo de la hipertrigliceridemia y altos niveles

- 5 circulantes de ácidos grasos, y la resistencia a la insulina y leptina que se encuentra en personas en riesgo de y con obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y otros trastornos. Ratones C57Bl/6J machos, de aproximadamente 8 semanas de edad, se asignaron aleatoriamente a grupos de 6 animales. Éstos se mantuvieron bajo temperatura (23°C), humedad relativa (50 ± 5%) y luz (7:00-19:00) controladas y se les permitió acceso libre a pienso estándar y agua ad libitum. Los ratones fueron alimentados con una dieta con alto contenido en grasa (número de dieta de D12451, que contiene 45% de calorías en forma de grasa (Research Diets, New Brunswick, NJ)) durante 6 semanas. Después de las 6 semanas, grupos de ratones recibieron vehículo (hidroximetilcelulosa), BI, BL, Wy14643 o rosiglitazona mediante sonda nasogástrica oral a las dosis indicadas durante 4 semanas adicionales, al tiempo que continuaban con la dieta con alto contenido en grasa. Las químicas en plasma (Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD) se sometieron a ensayo después de 2 semanas de tratamiento con fármaco. La insulina en el suero del plasma (Figura 1) y leptina (Figura 2) se midieron mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD) después de 4 semanas de tratamientos con el fármaco.
- 10
- 15 BI y BL eran eficaces en la disminución de triglicéridos y ácidos grasos libres en suero, así como de niveles en suero de insulina y leptina. Los valores del suero procedentes de ratones de la misma cohorte (“controles flacos”) que se mantuvieron en un pienso de laboratorio regular (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD) se utilizan para fines comparativos.

20 Tabla 16:

	Triglicéridos (mg/dL)	Ácidos grasos libres (µmol/L)	
	Vehículo	135 ± 40,1	1686 ± 359,3
	BI (10 mg/kg)	68,8 ± 5,7	1227 ± 193,7
25	“ (30 mg/kg)	66,5 ± 14,7	1292 ± 231,4
	“ (100 mg/kg)	37,4 ± 8,3	992,8 ± 172,1
	BL (10 mg/kg)	80 ± 12,2	1571,8 ± 100,9
	“ (30 mg/kg)	66,4 ± 13,7	1413,2 ± 228,7
	“ (100 mg/kg)	41 ± 5,6	1133,5 ± 132,7
30	Rosiglitazona (1 mg/kg)	76,6 ± 16,5	1537 ± 256,3
	“ (3 mg/kg)	103,2 ± 10,8	1833,2 ± 169,8
	“ (10 mg/kg)	129,5 ± 48,7	1810,3 ± 595
	“ (100 mg/kg)	88 ± 7,2	1568,5 ± 197
	Wy14643 (10 mg/kg)	70,6 ± 10,8	1512,2 ± 172,9
35	“ (30 mg/kg)	88 ± 12,5	1676 ± 237
	“ (100 mg/kg)	88,4 ± 18,8	1839,8 ± 154,8
	Rosi (3 mg/kg) + Wy14643 (100 mg/kg)	54,3 ± 10,5	1649,7 ± 260,5

- 40 EJEMPLO M: BI por vía oral reduce los triglicéridos, ácidos grasos libres, insulina y leptina circulantes en ratas Sprague Dawley alimentadas con alto contenido en grasa

La rata alimentada con un alto contenido en grasa es un modelo de la resistencia a la insulina y leptina. Ratas Sprague-Dawley tienen un sistema de leptina intacto y responden a una dieta con alto contenido en grasa con hiperinsulinemia debida a una sub-regulación de la respuesta a la insulina normal en tejidos periféricos tales como hígado, tejido adiposo y musculatura.

45

Ratas Sprague-Dawley machos, de aproximadamente 17 semanas de edad, se obtuvieron de Jackson Labs (Bar Harbor, ME) y se asignaron aleatoriamente a grupos de 5 - 7 animales; los pesos corporales eran similares entre los grupos. Todos los animales se mantuvieron en una instalación controlada en temperatura (25°C) con un ciclo estricto de 12 h de luz/oscuridad y se les dio acceso libre al agua y a los alimentos. Las ratas fueron alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa (número de dieta D12451 (que contiene 45% de calorías en forma de grasa), Research, Diets New Brunswick, NJ) durante un mes antes del tratamiento con el fármaco.

50

Grupos de 6 ratas Sprague-Dawley fueron tratados con una dosis diaria única de vehículo (hidroximetilcelulosa), BI (10, 30 y 100 mg/kg) o rosiglitazona (3 mg/kg) durante 6 semanas, al tiempo que se mantenía la dieta con alto contenido en grasa. En los instantes indicados, muestras de sangre (~ 100 µl) se obtuvieron a través de la vena de la cola para el análisis de la química del suero.

55

- 60 BI (30 mg/kg) reducía la insulina en suero, triglicéridos; BI reducía todas las dosis los ácidos grasos libres.

Tabla 17: Efecto de BI y rosiglitazona sobre la glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres en suero en

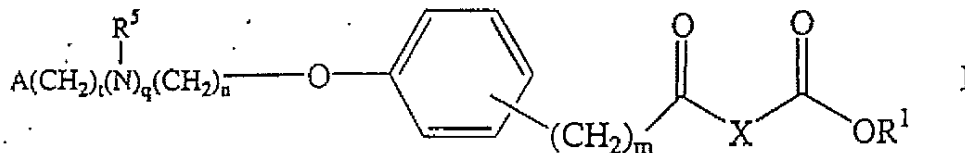
ES 2 441 874 T3

ratas Sprague-Dawley alimentadas con alto contenido en grasa

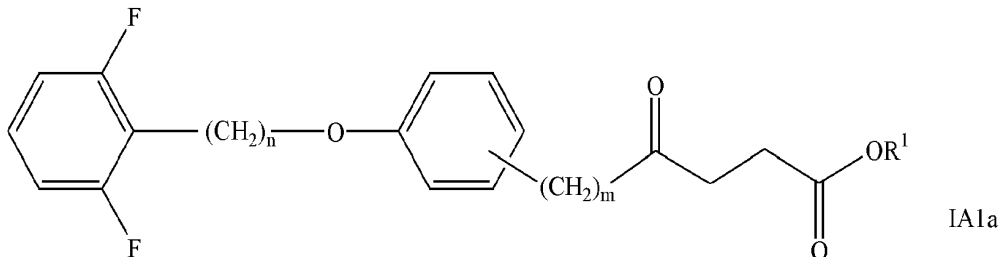
	Grupo	Glucosa (mg/dL)	Insulina (ng/ml)	Triglicéridos (mg/dL)	Ácidos grasos libres (μmol/L)
5	Flaco	123,8 ± 7,4	0,72 ± 0,1	179,0 ± 72,3	743,5 ± 57,4
	Vehículo	122,3 ± 5,9	1,78 ± 0,3	200,7 ± 39,2	942,5 ± 181,0
10	BI-10	117,3 ± 8,8	2,18 ± 0,9	183,7 ± 58,4	923,7 ± 161,3
	BI-30	127,3 ± 22,2	1,46 ± 0,2	129,3 ± 20,0	738,7 ± 50,0
	BI-100	19,3 ± 3,5	1,79 ± 0,2	171,7 ± 33,1	725,7 ± 87,5
	RG-3	119,8 ± 5,4	1,57 ± 0,2	134,2 ± 15,2	758,8 ± 61,0

REIVINDICACIONES

1.- Un agente biológicamente activo, en donde el agente es un compuesto de la fórmula:



- 5 en donde
 n es 1 ó 2;
 q es 0 ó 1;
 t es 0 ó 1;
 R⁵ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
- 10 m es 0 ó 1,
 X es -CH₂CH₂- y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; y
 A es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi; o
 m es 0 ó 1,
- 15 X es -CH₂CH(NHAc)- y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; y
 A es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo;
 o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.
- 20 2.- El agente de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno o etilo.
- 3.- El agente de la reivindicación 1, en donde q es 0.
- 4.- El agente de la reivindicación 1, en donde X es -CH₂CH₂-.
- 25 5.- El agente de la reivindicación 1, en donde A es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi;
 en donde cada uno de halo es independientemente flúor o cloro.
- 30 6.- El agente de la reivindicación 5, en donde el anillo de fenilo A está sustituido con 2 grupos flúor.
- 7.- El agente de la reivindicación 5, en donde el alquilo o alcoxi tiene 1 átomo de carbono.
- 35 8.- El agente de la reivindicación 1, en donde q es 1 y R⁵ es metilo.
- 9.- El agente de la reivindicación 1, representado por la fórmula:



- 40 en donde
 n es 1 ó 2;
 m es 0 ó 1;
 q es 0 ó 1;
 t es 0 ó 1;
 R⁵ es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; y
- 45 X es -CH₂CH₂- y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y uno de R² y R³ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de

carbono y perfluorometoxi, y el otro se selecciona de halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, y perfluorometoxi; o

X es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHAc})-$ y R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y R^2 y R^3 se selecciona, cada uno independientemente, de hidrógeno, halo, alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, perfluorometilo, alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y perfluorometoxi.

o cuando R^1 es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

10.- El agente de la reivindicación 9, en donde R^1 es hidrógeno o etilo.

11.- El agente de la reivindicación 10, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-[4-(2-(N-(2-fluorobencil)-N-metilamino)etoxi)fenil]-4-oxobutírico, ácido (2RS) 2-(N-acetil)-4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico y ácido 4-(3-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.

12.- El agente de la reivindicación 10, en donde el compuesto es ácido 4-(3-(2,6-dimetoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.

13.- El agente de la reivindicación 9, en donde R^2 y R^3 son hidrógeno o halo y el otro es halo.

14.- El agente de la reivindicación 13, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, ácido 4-(4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico y ácido 4-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.

15.- El agente de la reivindicación 13, en donde R^2 es flúor y R^3 es hidrógeno.

16.- El agente de la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, ácido 4-(4-(2-(2-fluorofenil)etoxi)fenil)-4-oxobutírico, 4-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo y 4-(3-(2-fluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo.

17.- El agente de la reivindicación 10, en donde R^2 es flúor y R^3 es flúor.

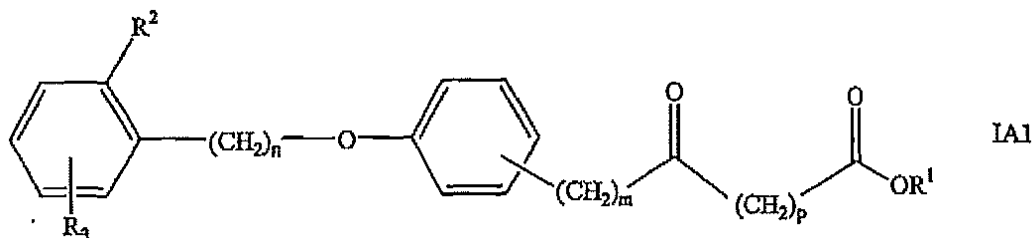
18.- El agente de la reivindicación 17, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, ácido 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico y 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-3-oxobutirato de etilo.

19.- El agente de la reivindicación 10, en donde R^2 es metilo.

20.- El agente de la reivindicación 19, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-(3-(2-fluoro-6-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo y ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.

21.- El agente de la reivindicación 19, en donde el compuesto es ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.

22.- El agente de la reivindicación 17, representado por la fórmula:



en donde

n es 1 ó 2;

m es 0;

R^1 es H o alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono;

o cuando R^1 es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

- 23.- El agente de la reivindicación 22, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, 4-(4-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo, ácido 4-(3-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico y ácido 4-(2-(2,6-difluorobenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.
- 5 24.- El agente de la reivindicación 10, en donde uno de R^2 y R^3 es metilo, metoxi o perfluorometilo y el otro es hidrógeno o metilo.
- 25.- El agente de la reivindicación 24, en donde R^2 es metilo, metoxi o perfluorometilo y R^3 es hidrógeno.
- 10 26.- El agente de la reivindicación 25, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, ácido 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, ácido 4-(3-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico, 4-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-4-oxobutirato de etilo y ácido 4-(4-(2-trifluorometilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.
- 15 27.- El agente de la reivindicación 24, en donde R^2 es metilo y R^3 es metilo.
- 28.- El agente de la reivindicación 27, en donde el compuesto es ácido 4-(4-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.
- 20 29.- El agente de la reivindicación 10, en donde R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno.
- 30.- El agente de la reivindicación 29, en donde el compuesto es ácido 4-(4-(benciloxi)fenil)-4-oxobutírico.
- 25 31.- Uso del compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina y diabetes, incluida diabetes de Tipo I y diabetes de Tipo II, o para el tratamiento o la reducción de la posibilidad de desarrollar hiperlipidemia o enfermedad del hígado graso.
- 30 32.- El uso de la reivindicación 31, en donde el compuesto es ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.
- 33.- El uso de la reivindicación 31 ó 32, en donde el medicamento se formula para la administración por vía oral.
- 34.- Un agente biológicamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina y diabetes, incluida diabetes de Tipo I y diabetes de Tipo II, o para el tratamiento o la reducción de la posibilidad de desarrollar hiperlipidemia o enfermedad del hígado graso.
- 35 35.- El agente de la reivindicación 34, en donde el compuesto es ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico.
- 40 36.- El agente de la reivindicación 34 ó 35, formulado para la administración por vía oral.

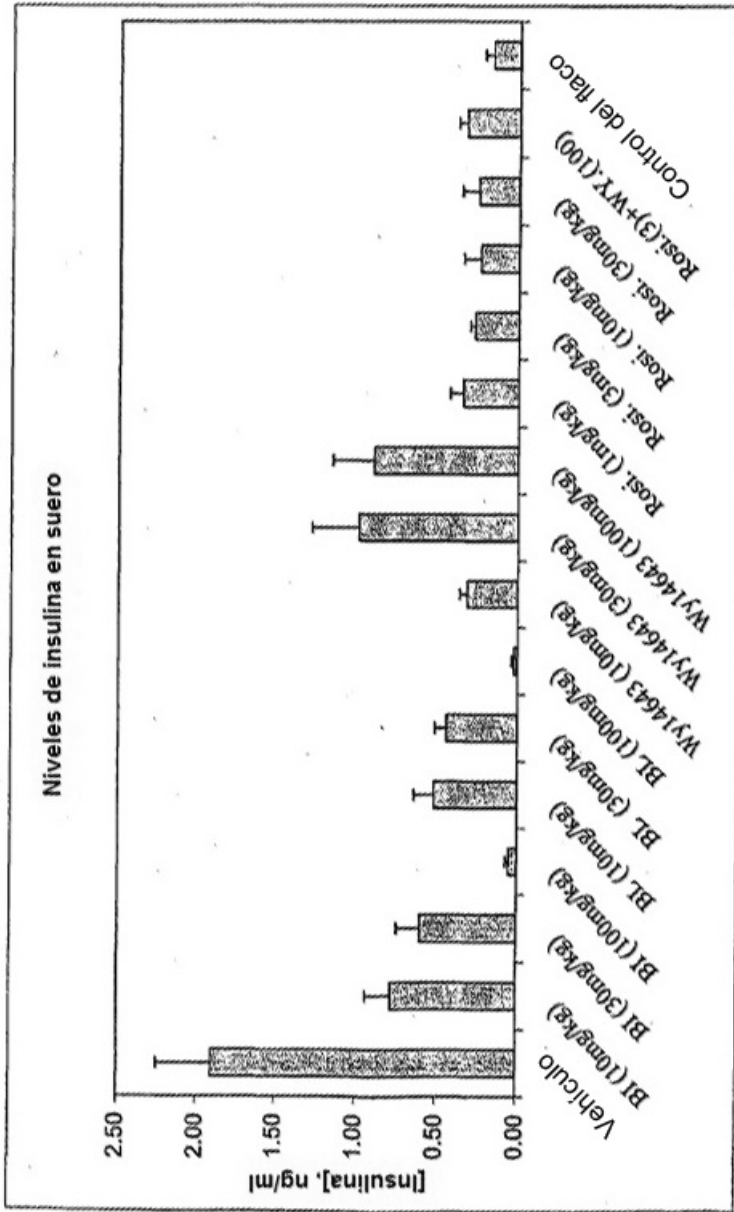


FIGURA 1

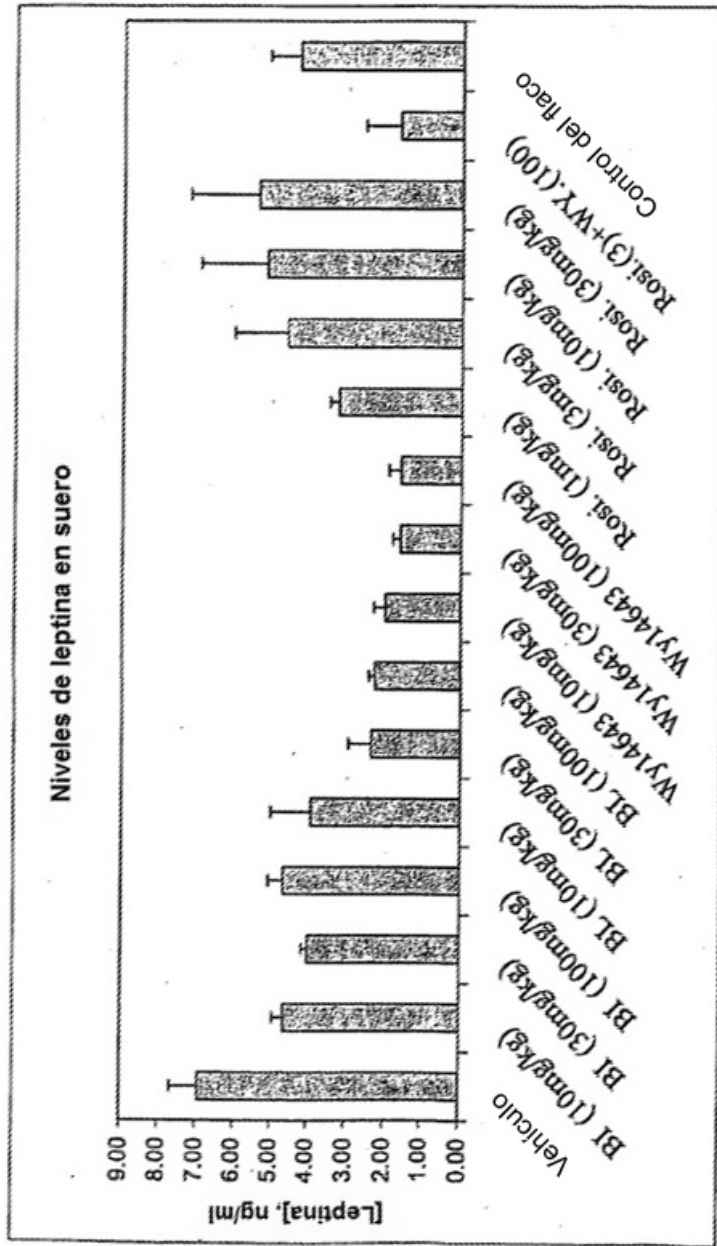


FIGURA 2