

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 049**

51 Int. Cl.:

C07C 321/20	(2006.01)	C07D 213/46	(2006.01)
A61K 31/216	(2006.01)	C07D 263/32	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)	C07D 277/30	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01)	C07D 263/34	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)	C07D 277/24	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	C07D 213/55	(2006.01)
C07C 271/26	(2006.01)	C07D 231/12	(2006.01)
C07C 309/70	(2006.01)		
C07C 317/24	(2006.01)		
C07C 327/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08724206 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2125711**

54 Título: **Derivados del ácido 3-fenilpropiónico y su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal**

30 Prioridad:

08.03.2007 US 893681 P
08.03.2007 US 893683 P
08.03.2007 US 893689 P
08.03.2007 US 893695 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2014

73 Titular/es:

ALBIRO AB (100.0%)
Legal Department
151 85 Södertälje , SE

72 Inventor/es:

BROO, ANDERS;
GOTTFRIES, JOHAN;
KOSSENJANS, MICHAEL;
LANNA, LI;
LINDSTEDT-ALSTERMARK, EVA-LOTTE;
NILSSON, KRISTINA A;
OHLSSON, BENGT;
THORSTENSSON, MARIA y
BOIJE, MARIA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 445 049 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido 3-fenilpropiónico y su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados del ácido propiónico 2-(azufre, sulfona o sulfóxido sustituidos)-3-(fenil sustituidos) y derivados del ácido propiónico 2-(oxígeno sustituidos)-3-(fenil sustituidos), a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamientos de afecciones inflamatorias, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye afecciones donde los pacientes padecen inflamación en el aparato digestivo. Se considera que varias de esas son de naturaleza crónica, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, y la necesidad médica es grande. Los pacientes padecen fiebres, dolor, diarrea o estreñimiento y además heces hemorrágicas. El tratamiento está restringido al alivio de síntomas, supresión inflamatoria y en casos graves cirugía y todos los tratamientos actuales que están unidos a efectos secundarios relativamente graves. Los tratamientos antiinflamatorios con agonistas del receptor de glucocorticoides (GCR) (por ejemplo, budesónida, prednisolona, fluticasona) pueden producir diabetes, síndrome de Cushing, defectos en la piel. Además el tratamiento con antagonistas de GCR suprime la inmunoadactivación potencialmente salvadora de la vida tras la infección por virus, bacterias u otros microbios patógenos, que además reduce la calidad vida del paciente y aumenta los riesgos de enfermedades secundarias. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los antibióticos (por ejemplo, 5-ASA, sulfasalacina y metronidazol) también se usan habitualmente, sin embargo, con efecto limitado. Un razonamiento similar al anterior también es relevante para otras enfermedades inflamatorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por tanto, hay una gran necesidad para tratamientos antiinflamatorios más eficaces con menos o preferiblemente sin efectos secundarios.

Los receptores nucleares de hormonas (NHR) comprenden una serie de complejos proteicos solubles que tras la modulación por ligando y formación de complejos con cofactores se translocan al núcleo celular con posterior unión a regiones específicas de ADN. Tal unión induce o reduce las cascadas de expresión de proteínas y, para varios NHR, se ha implicado la inmunoadactivación o desactivación. Por ejemplo, se ha sugerido que los receptores de estrógeno (Steffan et al, 2006), el receptor hepático X (LXR) (Tontonoz et al, US2004/0259948; Zelcer & Tontonoz, 2006) y el receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR)- α , γ y/o δ , (Desreumaux et al, 2001; Tanaka et al, 2001; Lewis et al, 2001; Patel et al; 2003) ejercen todos tales efectos inmunomoduladores a través de pequeños moduladores moleculares. Los NHR en general son multipotentes en el sentido de que regulan varios hechos fisiológicos profundos, sea simultánea o secuencialmente, dependiendo del tipo de célula o tejido en los que se realiza la modulación. Esto también podría ser la razón para efectos indeseados de estos moduladores de NHR, que están en paralelo con los efectos secundarios relacionados con mecanismos observados con moduladores de GCR.

Se ha sugerido que la regulación de las respuestas inflamatorias por los PPAR implica la transrepresión de la activación de genes inflamatorios interfiriendo con varias rutas de señalización de los factores de transcripción NF κ B, STAT-1, NFAT y AP-1. Como resultado de esta interacción, un número de rutas posteriores están afectadas. Estas incluyen la disminución de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 β , IL-6, TNF) o quimioquinas (por ejemplo, MCP-1, IL-8), expresión disminuida de moléculas de adhesión (por ejemplo, V-CAM) lo que produce un reclutamiento de leucocitos disminuido. Otros efectos antiinflamatorios incluyen la expresión disminuida de marcadores de agresión oxidativa (por ejemplo, iNOS, COX-2), la expresión reprimida de componentes de la matriz extracelular (por ejemplo, las MMP, TGF- β), así como apoptosis inducida en una variedad de tipos celulares (Belvisi M et al., 2006; Duboquoy L et al., 2006; Cunard R 2005). Además de su acción antiinflamatoria, también se ha sugerido que los PPAR tienen propiedades antiproliferativas, posiblemente como resultado de la inducción de parada del ciclo celular y/o apoptosis (Galli A et al., 2006).

Los compuestos administrados por vía oral inicialmente exponen al aparato digestivo y un compuesto inhalado a los órganos respiratorios cuando se administran a pacientes. Dado el razonamiento anterior sería ventajoso, para un paciente con inflamación gastrointestinal (GI), que un compuesto tenga propiedades de modo que se exponga el aparato digestivo pero se diseñe para que se elimine o metabolice antes de que alcance células, tejidos o compartimentos del cuerpo donde puede inducir efectos indeseados. Un método para lograr esto ha sido introducido por Bodor y colaboradores (Bodor et al, 1995; Bodor & Buchwald, 2006; Bodo & Bodor, WO 9200988), quien lo denominó "fármacos suaves", lo que significa un fármaco que ejerce sus efectos farmacológicos o médicos durante un periodo de tiempo controlado en un compartimento controlado, y después de ello es "suave" en el sentido de que está predestinado a la eliminación por el metabolismo de una manera predicha.

La definición del término "fármaco suave" varía. En esta solicitud de patente, la definición del término "fármaco suave" es un compuesto químico que ejerce su actividad en el órgano diana, y la posterior inactivación o alteración por metabolismo es tal que la modulación del receptor en otros compartimentos (por ejemplo, compartimentos

sistémicos) se excluye y los efectos indeseados y/o efectos secundarios que son desventajosos, o de no uso, para el paciente, se reduce.

5 El documento US 2003/0236227 discute el uso de fármacos suaves para el tratamiento de diabetes, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis. Sin embargo, estos fármacos suaves tienen actividad en el compartimento sistémico, y por tanto no están dentro de la definición del término "fármacos suaves" en esta solicitud de patente. Además, el documento US 2003/0236227 mantiene silencio sobre compuestos que tienen propiedades antiinflamatorias.

10 El documento WO 2005/105764 divulga derivados de ácido butanoico 4-sustituídos como activadores de las isoformas PPAR α y PPAR γ , y el uso de estos compuestos en el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.

15 El documento EP 1607103 divulga un agente para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende una combinación de a) al menos un compuesto que tiene acción antiinflamatoria, y b) al menos un compuesto que tiene acción antagonista de PPAR γ como principios activos.

20 El documento EP 1375472 divulga derivados de benceno que contienen un grupo ácido carboxílico que son agonistas duales de PPAR α y γ , y que son útiles en el tratamiento de diabetes o una enfermedad digestiva.

El documento US 6.884.821 divulga derivados de ácidos carboxílicos como agonistas duales de PPAR α y γ , y que se pueden usar en el tratamiento de la diabetes.

25 Como se ha discutido anteriormente, persiste una necesidad para compuestos que tengan propiedades antiinflamatorias. En particular, hay una necesidad para compuestos con efecto antiinflamatorio y que tengan la propiedad de ser localmente activos en el órgano diana con poco o ningún efecto en otros compartimentos (por ejemplo, compartimentos sistémicos).

30 Según esto, en el presente documento se proporcionan compuestos con propiedades antiinflamatorias que se cree que actúan según la definición del término "fármaco suave" en la presente solicitud de patente.

35 El término "modulador de PPAR" como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un compuesto de modular la actividad biológica de PPAR α y/o PPAR γ y/o PPAR δ , a través del aumento o la disminución de la función y/o expresión de PPAR α y/o PPAR γ y/o PPAR δ , donde la función de PPAR α y/o PPAR γ y/o PPAR δ puede incluir actividad reguladora de la transcripción y/o unión a proteínas. La modulación se puede producir *in vitro* o *in vivo*. La modulación, como se describe en el presente documento, incluye antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de una función o característica asociada con PPAR α y/o PPAR γ y/o PPAR δ sea directa o indirectamente, y/o el aumento o disminución de la expresión de PPAR α y/o PPAR γ y/o PPAR δ , sea directa o indirectamente. Más específicamente, tal modulador de PPAR aumenta o inhibe las actividades biológicas de PPAR a través de la función y/o la expresión de PPAR. Si tal modulador aumenta parcial o completamente las actividades biológicas de PPAR a través de la función y/o la expresión de PPAR, es un agonista parcial o total de PPAR, respectivamente. Es el objeto de la presente invención proporcionar compuestos moduladores de PPAR. Otro objeto de esta invención es proporcionar compuestos moduladores de PPAR que son agonistas de PPAR.

45 Para ayudar a entender los términos compartimentos "local" y "sistémico", para la administración oral el compartimento local es el aparato GI (es decir, el aparato digestivo); cuando un compuesto ha pasado más allá/a través del hígado ha alcanzado el compartimento sistémico. Para compuestos inhalados el pulmón es el compartimento local, y más allá del pulmón es el compartimento sistémico.

50 Mediante compartimento sistémico se quiere decir cualquier tejido u órgano que alcanza un compuesto administrado después de que ha pasado más allá/a través de otro tejido u órgano en el que se produce alguna (por ejemplo, el 90% pero también incluyendo el 100%) eliminación o metabolismo del compuesto.

55 Un objetivo con fármacos suaves de PPAR para la EII sería no aceptar exposición sistémica humana predicha mayor de un factor (por ejemplo, 10) por debajo de una exposición correspondiente que daría un efecto farmacológico esperado en pacientes dislipidémicos.

60 Se debe indicar que para mostrar actividad en los métodos de prueba específicos descritos en el presente documento, el compuesto modulador de PPAR se debe unir al dominio de unión al ligando del PPAR y reclutar uno o más de los cofactores de receptores de hormonas nucleares presentados en el método celular U-2 OS descrito en el presente documento. Los compuestos de esta invención que forman un complejo PPAR-compuesto modulador pueden reclutar al menos uno o más de los otros >80 cofactores de receptores de hormonas nucleares conocidos en cualquier otro método celular, preparado y ensayado según procedimientos conocidos. Los compuestos según la fórmula I y XI que no recluten ninguno de los cofactores presentes en los métodos celulares descritos en el presente documento, sin embargo, se anticipa que se unen a PPAR y el complejo PPAR-compuesto modulador así formado reclutará al menos uno o más de los otros >80 diferentes cofactores de receptores de hormonas nucleares

conocidos presentes en otros sistemas celulares. El complejo PPAR-compuesto modulador también puede desplazar correpresores, con reclutamiento simultáneo de un coactivador o alternativamente desplazar un correpresor sin reclutamiento de coactivador, lo que produce una activación parcial de ciertos genes regulados por PPAR. Los péptidos derivados de cualquiera de estos otros cofactores de receptores de hormonas nucleares se pueden preparar y ensayar similarmente según procedimientos conocidos.

Descripción de la invención

Las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas a menos que específicamente se indique de otra manera:

El término "alquilo de C₁" indica un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono. "Alquilo de C₁" es metilo.

El término "alquilo de C₂" indica un grupo alquilo que tiene 2 átomos de carbono. "Alquilo de C₂" es etilo.

El término "alquilo de C₁-C₂" indica un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo de C₁-C₂" son metilo o etilo.

El término "alquilo de C₁-C₃" indica un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El término "alquilo de C₁-C₄" indica un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo.

El término "alquilo de C₃-C₄ ramificado" indica un grupo alquilo saturado ramificado que tiene de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen isopropilo, sec-butilo y tert-butilo.

El término "alquilo de C₁-C₆" indica un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo y hexilo.

El término "alquenilo de C₂-C₃" indica un grupo alquenilo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen, pero no están limitados a, vinilo y alilo.

El término "alcoxi de C₁-C₂" indica un grupo alquilo que contiene uno o dos átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de dicho alcoxi de C₁-C₂ incluyen metoxi y etoxi.

El término "alquilarilo de C₁-C₃" indica una cadena de alquilo que contiene de uno a tres átomos de carbono unidos a un grupo arilo. Se debe entender que cuando R² en los compuestos de fórmulas I, XI, representa un alquilarilo de C₁-C₃ se une a X a través de la cadena alquilo.

El término "alquilheteroarilo de C₁-C₃" indica una cadena de alquilo que contiene de uno a tres átomos de carbono unidos a un grupo heteroarilo. Se debe entender que cuando R² en los compuestos de fórmulas I, XI, representa un alquilheteroarilo de C₁-C₃ se une a X a través de la cadena alquilo.

El término "halógeno" indica grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "arilo" indica un anillo monocíclico aromático compuesto de 6 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico completamente aromático compuesto de 10 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho "arilo" incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftaleno y azuleno.

El término "heteroarilo" indica un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico aromático de 9 o 10 miembros en el que uno o más de los átomos en el anillo monocíclico o sistema de anillos bicíclico es un elemento diferente de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. El término "azufre" se debe entender para que incluya sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO₂). El término "nitrógeno" se debe entender para que incluya óxido de nitrógeno (NO). Los ejemplos de dicho "heteroarilo" incluyen, pero no están limitados a furano, pirrol, piracina, pirazol, imidazol, triazol, pirimidina, piridacina, piridina, piridina-1-óxido, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, 1,2,4-triazol, furazano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, quinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina e isoquinolina.

El término "cicloalquilo" indica un anillo monocarbocíclico no aromático saturado o insaturado compuesto de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico no aromático saturado o insaturado compuesto de 8, 9 o

10 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho "cicloalquilo" incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, ciclooctadienilo, decalina e hidrindano.

5 El término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico saturado o insaturado no aromático de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un sistema de anillos bicíclico saturado o insaturado no aromático o parcialmente aromático de 9 o 10 miembros en el que uno o más de los átomos en el anillo monocíclico o el sistema de anillos bicíclico es un elemento diferente de carbono seleccionado independientemente de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. El término "azufre" se debe entender para que incluya sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO₂). El término "nitrógeno" se debe entender para que incluya óxido de nitrógeno (NO). Los ejemplos de dicho "heterociclilo" incluyen, pero no están limitados a acridina, acetidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, imidazolina, piperidina, piperacina, 2-pirazolina, oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, furano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,2-oxatolano, morfolina, 3-pirazolina, pirazolidina, 2H-pirano, 4H-pirano, 1,4-ditiano, 1,4-oxatiano, tiomorfolina, indolina, cromano, isocromano, 2,3-dihidrobenzofurano, ftalano e isoindolina.

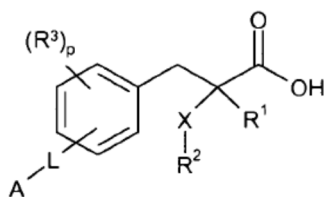
15 R^a representa independientemente H o una cadena de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida con uno o más F.

20 R^b representa independientemente una cadena de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida con uno o más F.

Se debe indicar que cuando un sustituyente lleva más de uno de R^a o R^b entonces cada uno de estos puede ser igual o diferente. Por ejemplo, NR^aR^a incluye amino, alquilamino y dialquilamino. Además, se debe entender que cuando diferentes sustituyentes en el mismo compuesto llevan más de uno de R^a o R^b entonces cada uno de estos puede ser igual o diferente.

25

Según un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



fórmula I

30

en donde

R¹ representa H, F, CH₃ o CF₃;

35

X representa S, S(O) o SO₂;

R² representa alquilo de C₁-C₆ lineal o alquilo de C₃-C₄ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

40

o R² es alquilarilo de C₁-C₃ o alquilheteroarilo de C₁-C₃, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO₂R^b, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₄, dichos sustituyentes alcoxi de C₁-C₂ o alquilo de C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

45 R³ está situado en la posición orto, meta o para y representa F, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

o R³ es CH₂Ph o NHC(O)OC(CH₃)₃;

50 p es un número entero de 0-4;

L está situado en la posición meta o para y representa (CH₂)_nC(O)O(CH₂)_i, (CH₂)_nC(O)S(CH₂)_i, (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i o (CH₂)_nSC(O)(CH₂)_i, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más de los siguientes sustituyentes independientemente seleccionados de: F, alquenilo de C₂-C₃, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F;

55

n es un número entero de 0-3;

i es número entero de 0-3;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, OSO_2R^b , NO_2 , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , OSO_2R^b , NO_2 , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

o A es cicloalquilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, OS(O)R^b , S(O)R^b , SO_2R^b , NO_2 , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A continuación siguen valores adicionales de R^1 , X, R^2 , R^3 , p, n, i, L y A en compuestos de fórmula I. Se debe entender que tales valores se pueden usar donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas en el presente documento anteriormente o posteriormente.

En una primera forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula I en donde

R^1 representa H, F, CH_3 o CF_3 ;

X representa S, S(O) o SO_2 ;

R^2 representa alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o alquilo de $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

o R^2 es alquilarilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alquilheteroarilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO_2R^b , alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, dichos sustituyentes alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$ o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

R^3 está situado en la posición orto, meta o para y representa F, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F;

o R^3 es CH_2Ph o $\text{NHC(O)OC(CH}_3)_3$;

p es un número entero de 0-4;

L está situado en la posición meta o para y representa $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)O(CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)S(CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)(CH}_2)_i$ o $(\text{CH}_2)_n\text{SC(O)(CH}_2)_i$, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más de los siguientes sustituyentes independientemente seleccionados de: F, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_3$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$, dichos sustituyentes alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F,

n es un número entero de 0-3;

i es número entero de 0-3;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, OSO_2R^b , NO_2 , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN,

NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , OSO_2R^b , NO_2 , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); o A es cicloalquilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, OS(O)R^b , S(O)R^b , SO_2R^b , NO_2 , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F).

En una segunda forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula I en donde

R^2 representa alquilarilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alquilheteroarilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde arilo o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO_2R^b , alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, dichos sustituyentes alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$ o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

R^1 , X, R^3 , p, L, n, i, y A son los mismos que para la primera forma de realización.

En una tercera forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula I en donde

R^2 representa alquilarilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alquilheteroarilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO_2R^b , alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, dichos sustituyentes alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$ o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, OSO_2R^b , NO_2 , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , OSO_2R^b , NO_2 , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ que está opcionalmente sustituido por uno o más F;

o A es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, S(O)R^b , SO_2R^b , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$, OS(O)R^b , S(O)R^b , SO_2R^b , NO_2 , C(O)R^b , alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

R^1 , X, R^3 , p, L, n, e, i, son los mismos que para la primera forma de realización.

En una cuarta forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula I en donde

R^1 representa H;

X representa S o SO_2 ;

R^2 representa alquilarilo de C_2 , en donde el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más F;

L está situado en posición meta o para y representa $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)O}(\text{CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}(\text{CH}_2)_i$ o $(\text{CH}_2)_n\text{SC(O)}(\text{CH}_2)_i$, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con un alquilo de C_1 ;

n es un número entero de 0-2;

i es un número entero de 0-3;

5

p es 0;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: OR^b , OSO_2R^b , alquilo de C_1-C_4 (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico;

10

o A es heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo de C_1 , alquilo de C_1 que opcionalmente está sustituido por uno o más F.

En una quinta forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula I en donde

15

R^1 representa H;

X representa S;

20

R^2 representa alquilarilo de C_2 , en donde el arilo está opcionalmente sustituido por un F;

L está situado en posición meta o para y representa $(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_i$, o $(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_i$;

n es un número entero de 0-1;

25

i es un número entero de 0-1;

p es 0;

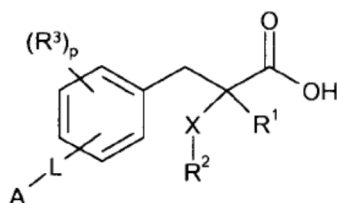
30

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: OR^b , OSO_2R^b , alquilo de C_1 (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico;

o A es heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo de C_1 , alquilo de C_1 que opcionalmente está sustituido por uno o más F.

35

Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (XI):



fórmula XI

40

en donde

R^1 representa H, F, CH_3 o CF_3 ;

45

X representa O;

R^2 representa alquilo de C_1-C_6 lineal o alquilo de C_3-C_4 ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

50

o R^2 es alquilarilo de C_1-C_3 o alquilheteroarilo de C_1-C_3 , en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO_2R^b , alcoxi de C_1-C_2 , alquilo de C_1-C_4 , dichos sustituyentes alcoxi de C_1-C_2 o alquilo de C_1-C_4 están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

55

R^3 está situado en la posición orto, meta o para y representa F, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_2 , dichos sustituyentes alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_2 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F;

o R^3 es CH_2Ph o $NHC(O)OC(CH_3)_3$;

p es un número entero de 0-4;

L está situado en la posición meta o para y representa $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_i$ o $(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_i$, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más de los siguientes sustituyentes independientemente seleccionados de: F, alqueno de C₂-C₃, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F,

n es un número entero de 0-3;

i es número entero de 0-3;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, OSO₂R^b, NO₂, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

o A es cicloalquilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, OS(O)R^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A continuación siguen valores adicionales de R¹, X, R², R³, p, n, i, L y A en compuestos de fórmula XI. Se debe entender que tales valores se pueden usar donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas en el presente documento anteriormente o posteriormente.

En una sexta forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula XI en donde

R¹ representa H, F, CH₃ o CF₃;

X representa O;

R² representa alquilo de C₁-C₆ lineal o alquilo de C₃-C₄ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

o R² es alquilarilo de C₁-C₃ o alquilheteroarilo de C₁-C₃, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO₂R^b, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₄, dichos sustituyentes alcoxi de C₁-C₂ o alquilo de C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³ está situado en la posición orto, meta o para y representa F, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F;

o R³ es CH₂Ph o NHC(O)OC(CH₃)₃;

p es un número entero de 0-4;

L está situado en la posición meta o para y representa $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_i$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_i$ o $(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_i$, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más de los siguientes sustituyentes independientemente seleccionados de: F, alqueno de C₂-C₃, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de

C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F,

n es un número entero de 0-3;

5

i es número entero de 0-3;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, OSO₂R^b, NO₂, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

10

15

20

25

30

o A es cicloalquilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

En un séptima forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula XI en donde

R² representa alquilo de C₁-C₆ lineal o alquilo de C₃-C₄ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

40

R¹, X, R³, p, L, n, i, y A son los mismos que para la sexta forma de realización.

45

En una octava forma de realización se proporciona una clase de compuestos de fórmula XI en donde

R² representa alquilo de C₁-C₆ lineal o alquilo de C₃-C₄ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

50

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, OSO₂R^b, NO₂, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

55

R¹, X, R³, p, L, n, e, i, son los mismos que para la sexta forma de realización.

60

En una novena forma de realización se proporciona una clase de compuestos de fórmula XI en donde

R¹ representa H;

65

R² representa alquilo de C₂;

L está situado en posición meta o para y representa (CH₂)_nC(O)O(CH₂)_i, o (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i;

n es un número entero de 0-1;

i es un número entero de 0-1;

5

p es 0;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: arilo monocíclico, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F), NR^aC(O)OR^b, OSO₂R^b;

10

X es el mismo que para la sexta forma de realización.

En una décima forma de realización de la invención se proporciona una clase de compuestos de fórmula XI en donde

15

R¹ representa H;

R² representa alquilo de C₂;

20

L está situado en posición meta o para y representa (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i;

n es un número entero 1;

25

i es un número entero 0;

p es 0;

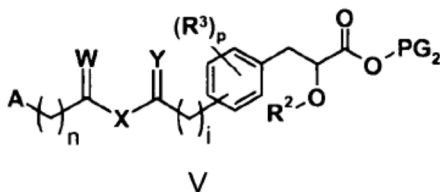
A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: arilo monocíclico, NR^aC(O)OR^b;

30

X es el mismo que para la sexta forma de realización.

La especificación también describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XI, en donde R¹ es hidrógeno, X es oxígeno; R², R³, p, L, n, i, y A son como se han definido para la fórmula XI, que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula V,

35



40 en donde X es oxígeno, Y es oxígeno cuando W es H,H (o Y es H,H cuando W es oxígeno) y PG₂ es un grupo protector, tal como bencilo, usando un reactivo hidrogenante, tal como hidrógeno (H₂) en presencia de paladio sobre carbono (Pd-C).

45 Según una forma de realización PG₂ es bencilo y el reactivo hidrogenante es hidrógeno (H₂) en presencia de paladio sobre carbono (Pd-C).

Los compuestos de fórmula I y XI tienen actividad como medicamentos.

Compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

50

Éster 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-bencilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoximetil]-fenil}-propiónico;

55

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-metanosulfoniloxi-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico;

- Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-{2-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoxi]-etil}-fenil)-propiónico;
- Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-{3-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoxi]-propil}-fenil)-propiónico;
- 5 Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-fenil-propioniloximetil)-fenil]-propiónico;
- Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metoxilfenilacetoximetil)fenil]-propiónico};
- 10 Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-isobutil-fenil)-propioniloximetil]-fenil}-propiónico;
- Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-piridin-2-il-acetoximetil)-fenil]-propiónico;
- Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetoximetil]-fenil}-propiónico;
- 15 Éster 2-fenil-5 trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;
- Éster 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-bencílico del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;
- 20 Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil}-propiónico;
- Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;
- 25 Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico;
- Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-etilsulfanilcarbonil]-fenil}-propiónico;
- Ácido (-)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil}-propiónico;
- 30 Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilico del ácido 4-{(-)-2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;
- Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propiónico;
- 35 Ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;
- Ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;
- 40 Ácido 3-{3-bencil-4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;
- Ácido 2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propiónico;
- Ácido 3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-3-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;
- 45 Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-(2-carboxi-2-etoxi-etil)-benzoico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros o estereoisómeros (por ejemplo, racemato, enantiómero, diasterómero o isómero E o Z). Se debe entender que la presente invención abarca todos de tales tautómeros o estereoisómeros.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como solvatos o hidratos. Se debe entender que la presente invención abarca todos de tales solvatos o hidratos.

55 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radioactivas o no, estén abarcadas en el ámbito de la presente invención.

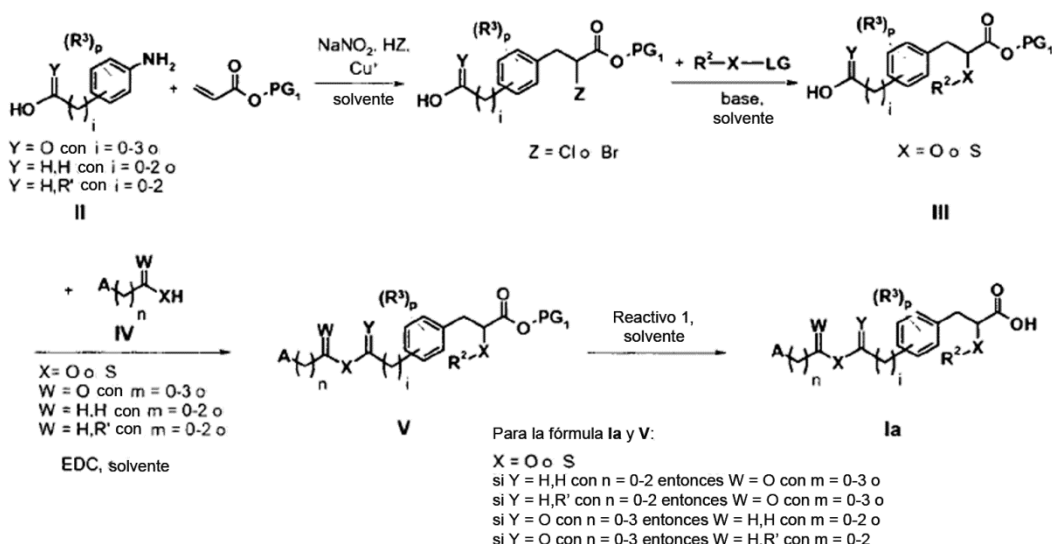
65 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la invención que sea suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, para-toluenosulfónico, 2-mesitilensulfónico, cítrico, acético, tartárico, fumárico, láctico, succínico, málico, malónico, maleico, 1,2-etanodisulfónico, adípico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico,

etanosulfónico o nicotínico. Además una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de base de un compuesto de la invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo, una sal metálica, por ejemplo sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc o aluminio, una sal de amonio, una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, que incluye, hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo, metilamina, etilamina, dietilamina, trimetilamina, tert-butilamina, trietilamina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, ciclohexiletilamina, tris-(2-hidroxietyl)amina, hidroxietildietilamina, (1R, 2S)-2-hidroxiinden-1-amina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, piperacina, metilpiperacina, adamantilamina, hidróxido de colina, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de tris-(hidroximetil)metilamina, L-arginina, N-metil-D-glucamina, lisina o arginina.

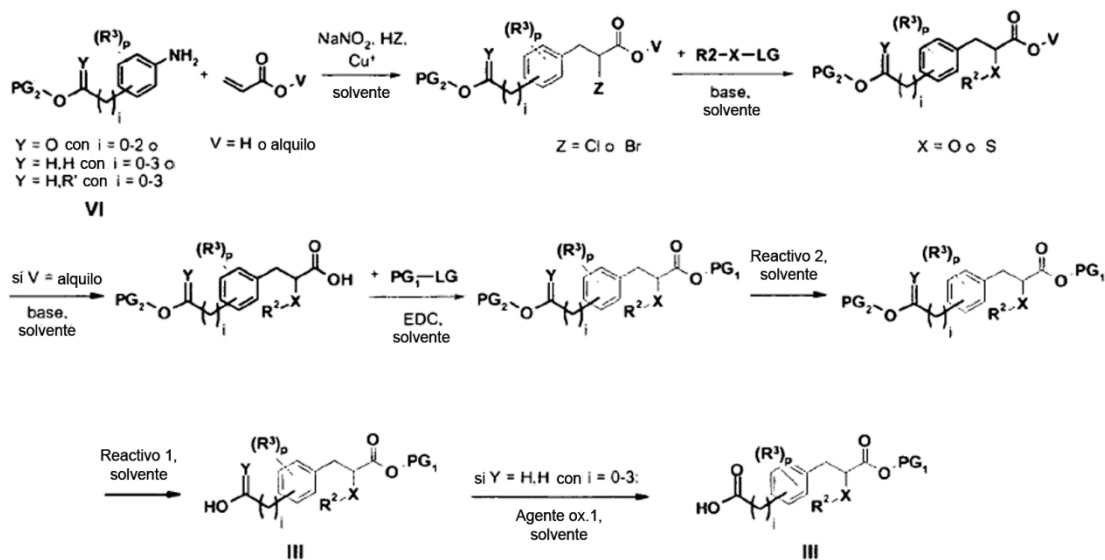
En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas I y XI para su uso como un medicamento.

Métodos de preparación para la fórmula I

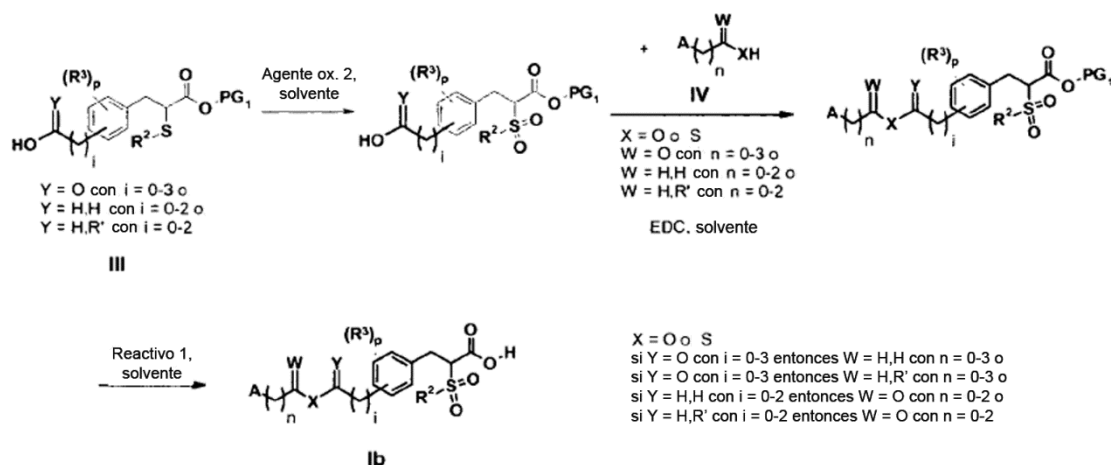
Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden preparar como se esboza en los esquemas I-IV a continuación. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos. Los compuestos también se pueden preparar como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el estado de la técnica. Las reacciones se pueden llevar a cabo según procedimientos estándar o como se describe en la sección experimental.



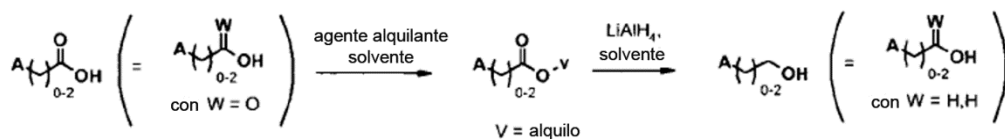
Esquema I



Esquema II



Esquema III



Esquema IV

5

En los esquemas I-IV A, R², R³, p, n e i son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) anteriormente.

10 En los esquemas I-IV V, W, X e Y son como se han definido anteriormente.

En los esquemas I-III R' representa cualquier sustituyente que sea inerte para las condiciones de reacción usadas para los intermedios esbozados. Tales sustituyentes son, por ejemplo, grupos alquilo o grupos alcoxi.

15 En los esquemas I-IV anteriores la abreviatura "PG" significa grupo protector. PG1 representa un grupo protector para grupos hidroxilo carboxílicos que tolera las condiciones de reacción requeridas para la síntesis de los intermedios esbozados pero que se puede cortar con un reactivo desprotector apropiado. PG2 representa un grupo protector para grupos hidroxilo alcohólicos que tolera las condiciones de reacción requeridas para la síntesis de los intermedios esbozados pero que se puede cortar con un reactivo desprotector apropiado. Los ejemplos de tales grupos protectores se describen en el libro de texto estándar "Protective Groups in the Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) por T.W. Greene y P.G.M. Wuts.

25 En los esquemas I-IV anteriores el término "reactivo" significa un reactivo que produce el corte selectivo del grupo protector. El reactivo 1 representa cualquier reactivo que permita la desprotección de PG1, el reactivo 2 representa cualquier reactivo que permita la desprotección de PG2. Los ejemplos de tales reactivos se describen en el libro de texto estándar "Protective Groups in the Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) por T.W. Greene y P.G.M. Wuts.

30 En los esquemas I-IV anteriores la abreviatura "LG" significa grupo saliente. Los ejemplos de tales grupos salientes son, por ejemplo, Cl, Br, I, metanosulfonato (OMs), acetato (Ac) o simplemente un protón (H).

35 En los esquemas II y III el término "agente ox." significa agente de oxidación. El agente ox. 1 representa cualquier reactivo que permita la transferencia de un alcohol primario en el ácido carboxílico correspondiente. Los ejemplos de tales reactivos son, por ejemplo, permanganato de potasio, dicromato de piridinio o tetraóxido de rutenio. El agente ox. 2 representa cualquier reactivo que permita la transferencia de un tioéter en la sulfona correspondiente. Los ejemplos de tales reactivos son, por ejemplo, ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) o perioximonosulfato de potasio (Oxone™).

En el esquema II se esboza una síntesis multipaso alternativa para el intermedio de fórmula III.

40 En el esquema IV se esboza la síntesis de alcoholes primarios no comerciales a partir de ácidos carboxílicos comercialmente disponibles. El término "agente alquilante" en este esquema significa cualquier reactivo más base o ácido si se requiere que transfiera el ácido carboxílico en el éster de alquilo correspondiente. Los ejemplos de tales reactivos alquilantes son, por ejemplo, yodometano, metanol o trimetilsilildiazometano.

En los esquemas I-IV anteriores la expresión "solvente" se refiere a un solvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente el rendimiento del producto deseado. Los ejemplos de tales solventes son, por ejemplo, dimetilformamida, cloruro de metileno y acetonitrilo.

5 Se debe entender que el Cu⁺ en los esquemas I y II representa cualquier tipo de sal de Cu(I), por ejemplo, Cu(I)O o Cu(I)I.

Se debe entender que el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en el esquema I, II y III se puede intercambiar por reactivos equivalentes.

10 También se debe entender que los pasos de reacción individuales en los esquemas I-IV anteriores pueden requerir una temperatura de reacción que se desvía de la temperatura ambiente. Se puede lograr el calentamiento usando métodos convencionales tales como calentar la mezcla de reacción en un baño de aceite o calentar la mezcla de reacción en un horno microondas. La refrigeración se puede alcanzar usando métodos convencionales como enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo o enfriar con dióxido de carbono sólido en un solvente apropiado o usando un regulador de temperatura criostático.

15 Se debe entender que para los compuestos de fórmula **1b** y fórmula **X** en el esquema II el átomo X puede ser igual en la misma molécula pero no tiene que serlo necesariamente. X puede ser solo oxígeno o solo azufre en la misma molécula pero también puede ser oxígeno en un sitio y azufre en el otro sitio.

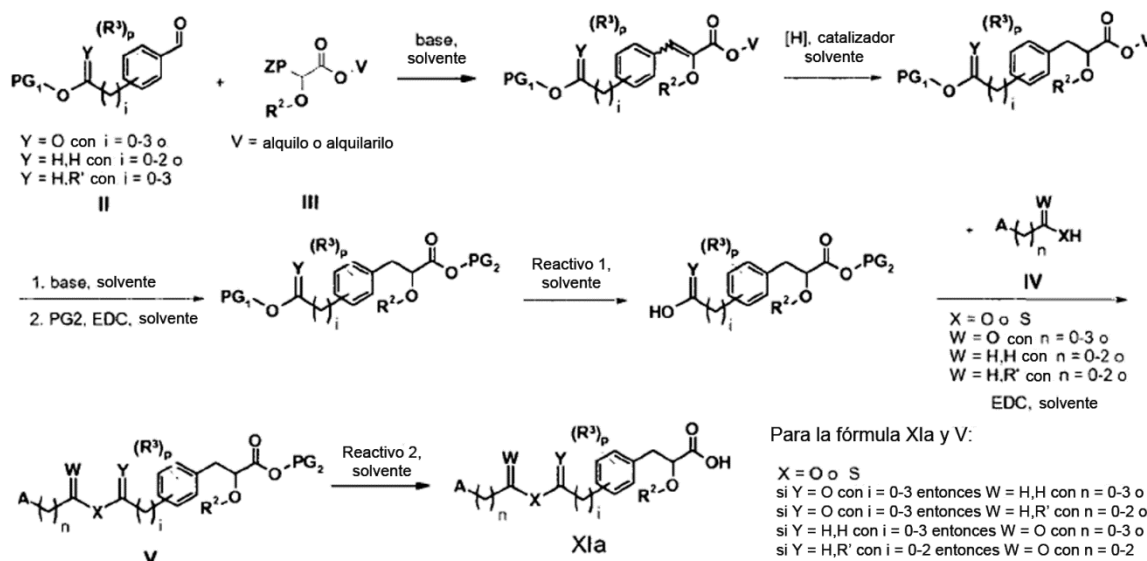
20 Los derivados de anilina sustituidos de fórmula **II** y **VI**, los ésteres de ácido acrílico, los alcoholes o tioles que tienen R² y los ácidos carboxílicos, alcoholes o tioles que tienen A en los esquemas I-IV anteriores están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la parte experimental en esta solicitud de patente o por métodos que conocen los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

30 Se debe entender que se pueden obtener compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos de fórmula **1a** y **1b** en los esquemas I-IV anteriores sea mediante resolución racémica de cualquier intermedio racémico esbozado o mediante una síntesis estereoselectiva donde lo permitan los pasos de la reacción

Métodos de preparación para la fórmula (XI)

35 Los compuestos de fórmula XI de la invención se pueden preparar como se esboza en el esquema V a continuación. Sin embargo, la invención no está limitada a estos métodos. Los compuestos también se pueden preparar como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el estado de la técnica. Las reacciones se pueden llevar a cabo según procedimientos estándar o como se describe en la sección experimental.



Esquema V

40 En el esquema V, A, R², R³, n, i y p son como se han definido para los compuestos de fórmula (XI) anteriormente.

45 En el esquema V, los símbolos V, W, X e Y son como se han definido en el esquema V.

En el esquema V R' representa cualquier sustituyente que sea inerte para las condiciones de reacción usadas para los intermedios esbozados. Tales sustituyentes son, por ejemplo, grupos alquilo o grupos alcoxi. Z en la fórmula III se refiere a cualquier sustituyente que pueda estar unido a fósforo y que permite usar un compuesto de fórmula III en la reacción esbozada de Wittig o Horner-Wadsworth-Emmons. Los ejemplos de tales sustituyentes son, por ejemplo Z = Ph₃ (trifenilo) o Z = O(OEt)₂.

En el esquema V anterior la abreviatura "PG" significa grupo protector. PG1 y PG2 representan grupos protectores para grupos hidroxilo carboxílicos y/o grupos hidroxilo alcohólicos que toleran las condiciones de reacción requeridas para la síntesis de los intermedios esbozados pero que se pueden cortar selectivamente con un reactivo desprotector adecuado. Los ejemplos de tales grupos protectores se describen en el libro de texto estándar "Protective Groups in the Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) por T.W. Greene y P.G.M. Wuts.

En el esquema V anterior el término "reactivo" significa un reactivo que produce el corte selectivo del grupo protector. El reactivo 1 representa cualquier reactivo que permita la desprotección de PG1, el reactivo 2 representa cualquier reactivo que permita la desprotección de PG2. Los ejemplos de tales reactivos se describen en el libro de texto estándar "Protective Groups in the Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) por T.W. Greene y P.G.M. Wuts.

En el esquema V el término "base" se refiere a cualquier base que sea apropiada para el paso de reacción esbozado.

En el esquema V anterior la expresión "solvente" se refiere a un solvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente el rendimiento del producto deseado. Los ejemplos de tales solventes son, por ejemplo, dimetilformamida, cloruro de metileno y acetonitrilo.

Se debe entender que el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en el esquema V se puede intercambiar por reactivos equivalentes.

También se debe entender que los pasos de reacción individuales en el esquema V anterior pueden requerir una temperatura de reacción que se desvía de la temperatura ambiente. Se puede lograr el calentamiento usando métodos convencionales tales como calentar la mezcla de reacción en un baño de aceite o calentar la mezcla de reacción en un horno microondas. La refrigeración se puede alcanzar usando métodos convencionales como enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo o enfriar con dióxido de carbono sólido en un solvente apropiado o usando un regulador de temperatura criostático.

Se debe entender que para los compuestos de fórmula **XIb** y fórmula **X** en el esquema V el átomo X puede ser igual en la misma molécula pero no tiene que serlo necesariamente. X puede ser solo oxígeno o solo azufre en la misma molécula pero también puede ser oxígeno en un sitio y azufre en el otro sitio.

Los aldehídos sustituidos de fórmula **II**, los derivados éster de ácido carboxílico α -sustituido de fórmula **III**, los derivados de fenol o tiofenol de fórmula **VI**, los derivados de ácido carboxílico de fórmula **VII** y los ácidos carboxílicos, alcoholes o tioles de fórmula **IV** en el esquema V anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la parte experimental de esta solicitud de patente o por métodos que conocen los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Se debe entender que se pueden obtener compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos de fórmula **XIa** y fórmula **XIb** en el esquema V anterior sea mediante una resolución racémica de cualquiera de los intermedios racémicos esbozados o mediante una síntesis estereoselectiva donde lo permitan los pasos de reacción.

Se cree que ciertos intermedios en los esquemas I-V anteriores son novedosos y son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I o XI.

Los expertos en la materia apreciarán que, para obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y en algunas ocasiones más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionados anteriormente en el presente documento se pueden realizar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden realizar en diferentes fases en la ruta global.

60 Preparaciones farmacéuticas

Según un aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en mezcla con excipientes, diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

El efecto de un compuesto, con propiedades de fármaco suave, también se podría aumentar mediante una formulación farmacéutica apropiada. Tales formulaciones pueden incluir, pero no están restringidas a, formulaciones de liberación extendida o controlada. Tal formulación también puede incluir administraciones adecuadas orales, transdérmicas o rectales.

5

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula I y XI tienen actividad como fármacos, en particular como moduladores de la actividad PPAR y se pueden usar en la prevención y/o el tratamiento (profiláctico o terapéutico) de afecciones/enfermedades en seres humanos o animales con respuestas inflamatorias.

10

Los compuestos de fórmula I y XI son útiles por su efecto antiinflamatorio sobre la producción local de citoquinas y quimioquinas de, por ejemplo, macrófagos, células T activadas, células epiteliales, represión de moléculas de adhesión, inhibe la expresión de otros marcadores inflamatorios tales como derivados de nitrógeno reactivo y COX, induce apoptosis en una variedad de tipos celulares incluyendo células T y macrófagos, reprime la expresión de moléculas de adhesión, e inhibe la producción de componentes de la matriz extracelular. Como consecuencia de estas propiedades, se espera que los compuestos de fórmula I y XI mejoren las enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis, inflamación gástrica, enfermedad celiaca, apendicitis, colitis microscópica, proctitis distal, colitis indeterminada. El efecto antiinflamatorio del compuesto de fórmula I o XI sirve para mejorar los signos clínicos de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. También se espera que el compuesto de fórmula I y XI prevengan o reduzcan el riesgo de recaída clínica de la enfermedad.

15

20

Los compuestos de fórmula I y XI también son útiles en inhibir la liberación de citoquinas proinflamatorias de, por ejemplo, macrófagos, células epiteliales de las vías respiratorias, inhibe neutrofilia, eosinofilia y los quimioatrayentes/factores de supervivencia asociados de las mismas, inhibe la proliferación de células de músculo liso vasculares, induce apoptosis en una variedad de tipos celulares incluyendo células endoteliales, células T y macrófagos, e inhibe la producción de componentes de la matriz extracelular. Como un efecto de estas propiedades, se espera que los compuestos de fórmula I y XI tengan efectos antiinflamatorios en enfermedades respiratorias tales como asma alérgico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y fibrosis pulmonar.

25

30

Los compuestos de fórmula I y XI también son útiles en inhibir principalmente la liberación de citoquinas proinflamatorias de, por ejemplo, células T activadas y macrófagos, así como ejercer efecto sobre el crecimiento/terminación de células epidérmicas. Como un efecto de estas propiedades, se espera que los compuestos de fórmula I y XI ejerzan acción antiinflamatoria y regulación epidérmica en enfermedades inflamatorias de la piel tales como psoriasis, artritis psoriásica y dermatitis atópica.

35

Los compuestos de fórmula I y XI pueden servir como agentes antiinflamatorios que inhiben la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, derivados de nitrógeno reactivo, COX. Como consecuencia de estas propiedades, se espera que los compuestos de fórmula I y XI ejerzan sus efectos antiinflamatorios en artritis reumatoide, si el compuesto se puede alcanzar mediante, por ejemplo, formulación transdérmica.

40

Los compuestos de fórmula I y XI también son útiles induciendo parada del ciclo celular, así como ejercer actividades antiinflamatorias por inhibición de agentes proinflamatorios tal como COX, iNOS. Como consecuencia, los compuestos de fórmula I y XI pueden ejercer efectos antiproliferativos y antiinflamatorios en adenocarcinomas y otras enfermedades cancerosas en el aparato digestivo (por ejemplo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal), aparato respiratorio (cáncer de pulmón microcítico), piel o región nasal.

45

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Crohn.

50

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de colitis ulcerosa.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de proctitis.

55

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de inflamación gástrica.

60

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad celiaca.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de apendicitis.

65

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de colitis microscópica.

5 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de proctitis distal.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y XI para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de colitis indeterminada.

10 Terapia de combinación

Los compuestos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, de esta invención, se pueden combinar con otros compuestos terapéuticos antiinflamatorios o inmunosupresores, pautas terapéuticas, composiciones y agentes adecuados para el tratamiento de trastornos, de modo que se alcanzan efectos mejorados y/o se mejoran los efectos secundarios.

20 Por tanto, la invención incluye terapias de combinación en donde los compuestos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, de esta invención se usan junto con otros agentes terapéuticos usados para el tratamiento de trastornos tales como enfermedades inflamatorias intestinales (EII) tal como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis, inflamación gástrica, enfermedad celiaca, apendicitis, colitis microscópica, proctitis distal, colitis indeterminada, asma alérgico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, artritis reumatoide o adenocarcinomas u otras enfermedades cancerosas en el aparato digestivo, respiratorio, piel o región nasal.

25 En este aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I y XI, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, se pueden administrar junto con un compuesto activo de GCR, por ejemplo, budesónida, fluticasona o prednisolona.

30 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I y XI, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, se pueden administrar junto con un compuesto 5-ASA o un AINE apropiado. Un compuesto 5-ASA adecuado es por ejemplo, mesalacina.

35 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I y XI, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, se pueden administrar junto con un antibiótico, por ejemplo, metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina y tetraciclina.

40 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I y XI, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, se pueden administrar junto con anticuerpos antiinflamatorios que actúan contra, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF), por ejemplo, infliximab.

45 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I y XI, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de tal sal, se pueden administrar junto con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa.

Ejemplos

50 El nombramiento de los compuestos en esta solicitud de patente se hizo usando la función AutoNom en ISIS Draw versión 2.4

Abreviaturas

DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina o N,N'-dimetilaminopiridina
55 DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCxHCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
60 EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPFC	cromatografía rápida de alta resolución
GP	procedimiento general
HOAc	ácido acético
65 HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía líquida espectrometría de masas

	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	RMN	resonancia magnética nuclear
5	iPrOH	2-propanol
	iPr ₂ O	diisopropiléter
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N-tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
10	THF	tetrahidrofurano
	atm	atmósfera
	UV	ultravioleta
	ta	temperatura ambiente
	h	hora(s)
15	min	minutos
	br	ancho
	s	singlete
	d	doblete
	t	triplete
20	q	cuatriplete
	m	multiplete
	dd	doblete doble

Procedimientos experimentales generales relativos a los ejemplos 1-20

25 Se usó un separador de fase de IST. La cromatografía en columna rápida empleó columnas gel de sílice de fase normal 60 (0,040-0,063 mm, Merck) o Isolute®SPE de IST de gel de sílice de fase normal o el sistema de HPFC Biotage Horizon™ usando cartuchos de sílice FLASH+™ HPFC™. Las purificaciones de HPLC se realizaron en un sistema de HPLC preparativo de Gilson con un colector de fracciones activado por UV, equipado con una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm, o una columna Kromasil C18, o en un sistema de HPLC preparativo de Waters equipado con una columna Kromasil C8 10 µm 250 mm x 21,2 mm, o en un sistema de HPLC preparativo de Waters equipado con una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 50 mm o una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm, o en un sistema de HPLC FractionLynx de Waters con un colector de fracciones activado por masa, equipado con una columna ACE C8 5 µm 100 mm x 21,2 mm; o una columna Sunfire C18 5 µm 19 mm x 100 mm que usa un sistema MeCN/tampón NH₄OAc con un gradiente desde el 100% de la fase móvil A (MeCN al 5% + NH₄OAc 0,1 M al 95%) al 100% de fase móvil B (MeCN al 100%) a menos que se indique de otra manera. Las medidas de ¹H RMN y ¹³C RMN se realizaron en un BRUCKER ACP 300 o en un espectrómetro Varian Unity Plus 400, 500 o 600 que opera a frecuencias de ¹H de 300, 400, 500, 600 MHz, respectivamente, y frecuencias de ¹³C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente. Los cambios químicos se dan en valores δ (ppm) con los solventes usados como estándares internos, a menos que se especifique de otra manera. Los datos de espectros de masas se obtuvieron usando un microsistema Micromass LCT o Waters Q-TOF y, donde fue apropiado, se recogieron datos de iones positivos o datos de iones negativos. El calentamiento por microondas se realizó usando calentamiento de un único nodo en un Smith Creator o Emrys Optimizer de Personal Chemistry, Upsala, Suecia. La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer modelo 341.

45 Procedimientos experimentales generales relativos a los ejemplos 21-27

50 Se usó un separador de fase de IST. La cromatografía en columna rápida empleó columnas gel de sílice de fase normal 60 (0,040-0,063 mm, Merck) o Isolute®SPE de IST de gel de sílice de fase normal o el sistema de HPFC Biotage Horizon™ usando cartuchos de sílice FLASH+™ HPFC™. Las purificaciones de HPLC se realizaron en un sistema de HPLC preparativo de Gilson con un colector de fracciones activado por UV, equipado con una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm, o una columna Kromasil C18, o en un sistema de HPLC preparativo de Waters equipado con una columna Kromasil C8 10 µm 250 mm x 21,2 mm, o en un sistema de HPLC preparativo de Waters equipado con una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 50 mm o una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm, o en un sistema de HPLC FractionLynx de Waters con un colector de fracciones activado por masa, equipado con una columna ACE C8 5 µm 100 mm x 21,2 mm; o una columna Sunfire C18 5 µm 19 mm x 100 mm que usa un sistema MeCN/tampón NH₄OAc con un gradiente desde el 100% de la fase móvil A (MeCN al 5% + NH₄OAc 0,1 M al 95%) al 100% de fase móvil B (MeCN al 100%) a menos que se indique de otra manera. Las medidas de ¹H RMN y ¹³C RMN se realizaron en un BRUCKER ACP 300 o en un espectrómetro Varian Unity Plus 400, 500 o 600 que opera a frecuencias de ¹H de 300, 400, 500, 600 MHz, respectivamente, y frecuencias de ¹³C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente. Los cambios químicos se dan en valores δ (ppm) con los solventes usados como estándares internos, a menos que se especifique de otra manera. Los datos de espectros de masas se obtuvieron usando un microsistema Micromass LCT o Waters Q-TOF y, donde fue apropiado, se recogieron datos de iones positivos o datos de iones negativos. El calentamiento por microondas se realizó usando calentamiento de un único nodo en un Smith Creator o Emrys Optimizer de Personal Chemistry, Upsala, Suecia.

Síntesis de materiales de partida e intermedios relativos a los ejemplos 1-20:**Ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético**

5 El compuesto del título está comercialmente disponible

2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol

10 El compuesto del título está comercialmente disponible

Ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-il-carboxílico

El compuesto del título está comercialmente disponible

15 Ácido 2-fenil-propiónico

El compuesto del título está comercialmente disponible

Ácido (4-metoxi-fenil)-acético

20 El compuesto del título está comercialmente disponible

Ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico

25 El compuesto del título está comercialmente disponible

Ácido piridin-2-il-acético

30 El compuesto del título está comercialmente disponible

Ácido (4-metil-piperacín-1-il)-acético

El compuesto del título está comercialmente disponible

35 Éster metílico del ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético

El compuesto del título se preparó como se describe en la siguiente referencia: Organic Letters 2006, 8(5), 987-990.

Éster 2-(4-fluoro-fenil)-etilico del ácido metanosulfónico

40 El compuesto del título se preparó como se describe en la siguiente referencia: documento US2005/0261341A1

Éster S-[2-(4-fluoro-fenil)-etilico] del ácido tioacético

45 El compuesto del título se preparó como se describe en la siguiente referencia: documento WO03/051826A1

Éster 4-(2-metanosulfoniloxi-etil)-fenílico del ácido metanosulfónico

50 El compuesto del título se preparó como se describe en la siguiente referencia: documento WO2001040169.

(2-Fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-il)-metanol

55 En una atmósfera de nitrógeno se disolvió ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico (288 mg, 1,12 mmoles) en una mezcla 4:1 de DCM seco y MeOH (12,5 ml) y se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (134 mg, 1,176 mmoles; solución 2,0 M en hexano). Después de 10 minutos agitando a temperatura ambiente el exceso de trimetilsilildiazometano se destruyó mediante la adición de unas pocas gotas de ácido acético. El solvente se evaporó para dar el éster metílico crudo como un sólido amarillo que se redisolvió en THF seco y atmósfera de nitrógeno. Se añadió LiAlH₄ (50 mg, 1,34 mmoles) en varias porciones pequeñas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y el exceso de LiAlH₄ se hidrolizó añadiendo MeOH (5 ml), H₂O (10 ml) y HCl ac. 2 N (5 ml). Después de extraer con DCM las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05-8,09 (d, 2H), 7,43-7,58 (m, 3H), 4,75 (s, 2H).

65 2-(4-Fluoro-fenil)-etanotiol

Se disolvió el éster S-[2-(4-fluoro-fenil)-etilico] del ácido tioacético (9,9 g, 50 mmoles) en THF anhídrido (300 ml) y se añadió LiAlH₄ (7,5 g, 200 mmoles) en varias porciones pequeñas. Después de completar la adición la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C y el exceso de LiAlH₄ se hidrolizó mediante la adición de H₂O (10 ml) y HCl ac. (2 N, 200 ml). La solución clara resultante se extrajo con EtOAc (3x200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida. El producto crudo de olor desagradable (8,17 g, 104%) se llevó al siguiente paso según se obtuvo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (dd, 2H), 7,02 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,78 (dd, 2H), 1,38 (t, 1H).

Éster S-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-etilico] del ácido tioacético

Se disolvió ácido tioacético (0,28 g, 3,73 mmoles) en MeOH anhídrido (3 ml) y se añadió Cs₂CO₃ (1,10 g, 3,39 mmoles). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente el MeOH se evaporó a presión reducida y el aceite restante se redisolvió en DMF anhídrido (3 ml). Se añadió gota a gota el éster 4-(2-metanosulfoniloxi-etil)-fenílico del ácido metanosulfónico (1,00 g, 3,39 mmoles), disuelto en DMF anhídrido (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió ácido tioacético adicional (0,14 g, 1,86 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos agitando, la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y por último se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice 60 usando n-heptano/EtOAc 7:3 como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,25 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,05-3,08 (t, 2H), 2,83-2,86 (t, 2H), 2,30 (s, 3H).

Éster 4-(2-mercapto-etil)-fenílico del ácido metanosulfónico

Se disolvió el éster S-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-etilico] del ácido tioacético (250 mg, 0,91 mmoles) en THF anhídrido (2,5 ml) y se añadió LiAlH₄ (38 mg, 1,0 mmoles) en porciones. Tras la adición completa la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y el exceso de LiAlH₄ se hidrolizó mediante la adición de H₂O (0,8 ml), NaOH ac. 2 N (1,0 ml) y THF (10 ml). Después de ello la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos después las sales precipitadas se eliminaron por filtración y el filtrado restante se diluyó con EtOAc. Después de la extracción salmuera y secado sobre Na₂SO₄, el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo como un aceite (232 mg, 94,9%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,31 (d, 2H), 7,21-7,23 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H).

Éster metílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico

Se disolvió el éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (2,29 g, 20 mmoles) junto con piridina (2,02 ml, 25 mmoles) en THF anhídrido (20 ml) y después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,16 ml, 21 mmoles). Después de la adición completa el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La papilla se diluyó con DCM y se extrajo con H₂O y HCl ac. (2 N). La fase orgánica separada por último se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el producto crudo como un aceite (4,38 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07-8,09 (d, 2H), 7,32-7,34 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido metanosulfónico

Se disolvió el éster metílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico (330 mg, 1,43 mmoles) en THF anhídrido (10 ml) y se añadió LiAlH₄ (109 mg, 2,86 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. El exceso de LiAlH₄ se hidrolizó con HCl ac. (2 N) y la suspensión restante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó y el producto crudo restante se purificó por cromatografía rápida usando n-heptano/EtOAc 3:7 como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite (202 mg, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,40 (d, 2H), 7,23-7,25 (d, 2H), 4,67 (s br, 2H), 3,10 (s, 3H).

Ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético

Se disolvió el éster metílico del ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético (615 mg, 2,51 mmoles) en una mezcla 1:1 de dioxano y agua (6 ml) y se añadió una solución ac. de LiOH (2 eq., 5,05 ml, 1 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la adición de HCl ac. (3 N) y EtOAc, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo sin purificación adicional como un sólido (497 mg, 85,7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,38 (d, 2H), 7,25-7,29 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,19 (s, 3H).

Éster metílico del ácido 2-cloro-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico

A una solución de (4-amino-fenil) metanol (18,47 g, 0,15 moles) en acetona (400 ml) y metanol (200 ml) se añadió HCl conc. (54,69 g, 1,5 moles) seguido por la adición gota a gota de una solución acuosa de NaNO₂ (11,38 g, 0,165 moles) en agua (50 ml) con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. El baño de hielo se eliminó y se añadió el acrilato de metilo (64,56 g, 0,75 moles) seguido por CuI (4,28 g, 0,022 moles). Después de ser agitado durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con solución ac. saturada de

NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó posteriormente a reducida. El producto crudo restante se purificó por cromatografía. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente para dar el producto obtenido como un aceite (13,8 g, 32%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,59-4,63 (m, 2H), 4,42 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,31 (dd, 1H), 3,17-3,12 (dd, 1H), 1,87 (s, 1H).

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-amino-fenil)etanol (6,68 g, 48,7 mmoles) y éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido acrílico comercialmente disponible (19,82 g, 97,44 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster metílico del ácido 2-cloro-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida repetida usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente y el producto se obtuvo como un aceite (1,87 g, 10,7%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15-7,29 (m, 4H), 4,54-4,59 (t, 1H), 3,82-3,85 (m, 3H), 3,38-3,45 (dd, 1H), 3,18-3,25 (dd, 1H), 2,79-2,87 (m, 3H).

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-cloro-3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-amino-fenil)-propan-1-ol (1,02 g, 6,72 mmoles) y éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido acrílico (4,55 g, 22,17 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster metílico del ácido 2-cloro-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando DCM/iPrOH 95:5 como eluyente y el producto se obtuvo como un aceite (0,74 g, 29,4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,08-7,30 (m, 4H), 4,56-4,60 (t, 1H), 3,63-3,65 (m, 3H), 3,35-3,43 (dd, 1H), 3,18-3,25 (dd, 1H), 2,63-2,68 (m, 3H), 1,84-1,86 (m, 2H).

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-cloro-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-amino-fenil)-acético (1,00 g, 6,61 mmoles) y éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido acrílico (6,73 g, 33,08 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster metílico del ácido 2-cloro-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente para dar el producto como un aceite (1,17 g, 47,3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,33 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,52-4,56 (t, 1H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,37-3,42 (dd, 1H), 3,17-3,23 (dd, 1H).

Éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-cloro-propiónico

Se disolvió el éster metílico del ácido 2-cloro-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (10,6 g, 46,5 mmoles) junto con imidazol (3,8 g, 55,8 mmoles) en DCM anhídrido (200 ml) y se añadió cloruro de tert-butil-dimetilsililo (7,0 g, 46,5 mmoles) en varias porciones a 0°C. Después de la adición completa el baño de refrigeración se eliminó y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y HCl ac. (50 ml, 2 N) y se extrajo. Después lavados repetidos con agua (100 ml) la fase orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó a presión reducida para dar el producto crudo como un aceite (15,8 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,27 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico

A una solución del éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-cloro-propiónico (6,56 g, 42 mmoles) en DMF anhídrido (200 ml) se añadió Cs₂CO₃ (14,34 g, 44 mmoles) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos se añadió gota a gota 2-(4-fluoro-fenil)-etanotiol (13,72 g, 40 mmoles), disuelto en DMF anhídrido (100 ml) y la mezcla orgánica resultante se agitó durante 18 horas sin eliminar el baño de refrigeración. La mezcla se diluyó con Et₂O y se extrajo tres veces con H₂O. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en Et₂O de nuevo y se extrajo repetidamente con H₂O. Después de secar la fase orgánica separada sobre MgSO₄, el solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo como un aceite naranja que se purificó por cromatografía usando n-heptano/EtOAc 20:1 como eluyente. El producto deseado se obtuvo como un aceite (4,93 g, 25,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, 2H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,88 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,74-2,76 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (4,93 g, 10,66 mmoles) en THF (100 ml) y agua (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaOH (6,39 g, 159,88 mmoles) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora sin eliminar el baño de refrigeración y otras 28 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl 2 N hasta que se alcanzó pH 2 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo que siguió directamente al paso siguiente (4,79 g, 95,3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,85 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,38 (t, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,71-2,82 (m, 5H), 0,844 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). Espectro de masa: M-H⁺ 447,10.

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico

5 A una solución del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (4,79 g, 10,68 mmoles) y 2,2,2-tricloroetanol (1,67 g, 11,22 mmoles) en DCM anhídrido (300 ml) se añadió primero EDCxHCl (2,66 g, 13,89 mmoles) después DMAP (13 mg, 0,1 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de la adición completa el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. La mezcla se diluyó con agua y HCl ac. (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo que siguió directamente al siguiente paso (5,47 g, 88,3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,87 (t, 2H), 4,61 (q, 4H), 3,48 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,73-2,89 (m, 5H), 0,8 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). Espectro de masa: M-H⁺ 579,03.

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico

15 A una solución del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (5,47 g, 9,43 mmoles) en acetonitrilo anhídrido (200 ml) se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (1,10 ml, 9,43 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron HCl ac. 2 N (50 ml) y H₂O (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y evaporaron para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía rápida usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente. El producto se obtuvo como un (3,62 g, 82,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,87 (t, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,56 (m, 3H), 3,48 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,73-2,91 (m, 5H). Espectro de masa: M-H⁺ 464,90.

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico

25 El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico (2,57 g, 7,14 mmoles) y 2-(4-fluoro-fenil)-etanotiol (1,23 g, 7,85 mmoles) como se ha descrito para el éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico. Después de la purificación por cromatografía rápida con n-heptano/EtOAc 5:1 como eluyente, el producto se obtuvo como un aceite (1,0 g, 29,2%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,14 (m, 6H), 6,93-6,99 (t, 2H), 4,65-4,76 (q, 2H), 3,82-3,86 (t, 2H), 3,55-3,60 (dd, 2H), 3,17-3,25 (dd, 2H), 2,81-3,00 (m, 7H).

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico

35 El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-cloro-3-[4-(2-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico (0,74 g, 1,98 mmoles) y 2-(4-fluoro-fenil)-etanotiol (0,34 g, 2,17 mmoles) como se ha descrito para el éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico. Después de purificación repetida por cromatografía rápida con n-heptano/EtOAc 9:1 como eluyente, el producto se obtuvo como un aceite (94 mg, 9,6%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,11 (m, 6H), 6,94-6,98 (t, 2H), 4,65-4,75 (q, 2H), 3,64-3,68 (t, 2H), 3,58-3,61 (dd, 2H), 3,17-3,23 (dd, 2H), 2,80-2,97 (m, 5H), 2,65-2,70 (t, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H).

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico

45 El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-cloro-propiónico (1,17 g, 3,13 mmoles) y 2-(4-fluoro-fenil)-etanotiol (0,53 g, 3,44 mmoles) como se ha descrito para el éster metílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-fenil]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico. Después de la purificación por cromatografía rápida con n-heptano/EtOAc 10:1 como eluyente, el producto se obtuvo como un sólido (611 mg, 39,6%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,09-7,23 (m, 6H), 6,94-6,99 (m, 2H), 4,65-4,77 (q, 2H), 3,56-3,61 (m, 3H), 3,18-3,28 (dd, 1H), 2,78-3,02 (m, 5H).

Ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxycarbonil)-etil]-benzoico

55 Se disolvió el éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (0,81 g, 1,74 mmoles) en acetona (75 ml) y se añadió permanganato de potasio (0,33 g, 2,09 mmoles). La solución púrpura resultante se agitó a durante 18 horas. Primero se añadió Na₂SO₃ ac. sat. (15 ml) y después de agitar durante 5 minutos también se añadió HCl ac. 2 N (30 ml). La solución transparente e incolora resultante se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente. El producto del título se obtuvo como un sólido (556 mg, 66,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 6,94 (t, 2H), 4,70 (q, 2H), 3,57 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,81-2,91 (m, 4H). Espectro de masa: M-H⁺ 478,93.

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonil]-propiónico

65

Una solución del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (400 mg, 0,81 mmoles) en DCM anhídrido se enfrió a 0°C y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (294 mg, 1,70 mmoles) en varias porciones. El baño de hielo se eliminó después de 15 minutos agitando y la reacción siguió a temperatura ambiente durante 36 horas. Se añadió THF a la reacción produciendo una precipitación de un sólido blanco. La mezcla de reacción no homogénea se filtró a través de un separador de fase lleno con NaHCO₃. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y evaporó a presión reducida para dar un sólido ligeramente amarillo que se disolvió en EtOAc y se extrajo con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Después de secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, el solvente se evaporó de nuevo y el compuesto del título se obtuvo como un sólido (372 mg, 87,2%). No se realizó purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,71-6,79 (m, 6H), 6,56-6,60 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,05-3,17 (m, 6H), 2,90-2,98 (m, 3H), 2,73-2,77 (t, 2H).

Éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico

A una solución de ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (278 mg, 0,58 mmoles) y (2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-il)-metanol (155 mg, 0,64 mmoles) en DCM anhídrido (20 ml) se le añadió primero EDCxHCl (144 mg, 0,75 mmoles) después DMAP (1,0 mg, 0,006 moles) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de la adición completa el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. La mezcla se diluyó con agua y HCl ac. (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando n-heptano/EtOAc 4:1 como eluyente para dar el producto final como un aceite (289 mg, 56,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,02 (dt, 2H), 6,89 (dt, 2H), 5,34 (d, 2H), 4,64 (q, 2H), 3,50 (dd, 1H), 3,18-3,24 (dd, 1H), 2,73-2,98 (m, 5H), 1,1 (s, 2H). Espectro de masa: M-H⁺ 703,91.

Éster 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-bencílico del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (675 mg, 1,45 mmoles) y ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico (410 mg, 1,59 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico. El producto crudo se obtuvo como un aceite que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional (892 mg, 79,4%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,97 (t, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,72 (q, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,78-3,05 (m, 5H). Espectro de masa: M+H⁺ 705,89.

Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (220 mg, 0,46 mmoles) y 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol (103 mg, 0,50 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando n-heptano/EtOAc 7:3 como eluyente para dar el producto final como un aceite (280 mg, 83,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91-7,96 (m, 3H), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 2H), 6,94 (t, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,56 (t, 1H), 3,88-3,92 (m, 2H), 3,55 (m 1H), 3,29 (m, 1H), 2,69-2,04 (m, 6H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masa: M+H⁺ 666,14, M-H⁺ 664,39.

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil]-propionico

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (512 mg, 1,1 mmoles) y ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (261 mg, 1,2 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxi-carbonil)-etil]-benzoico. El producto se obtuvo sin purificación adicional como un aceite (751 mg, 94,1%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (d,2H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,73 (q, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,84-3,00 (m, 5H). Espectro de masa: M+H⁺ 666,00.

Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (65 mg, 0,135 mmoles) y el éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido metano-sulfónico (27,4 mg, 0,136 mmoles) de la misma que se ha descrito para el éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico. El producto crudo se purificó por cromatografía

rápida usando n-heptano/EtOAc 7:3 como eluyente para dar el producto final como un aceite (47,6 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,97 (d, 2H), 7,47-7,49 (d, 2H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,07-7,08 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,62-4,75 (dd, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,79-3,04 (m, 6H). Espectro de masa: M-H⁺ 663,04.

5 **Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico**

10 Se disolvió el éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonil]-propiónico (121 mg, 0,23 mmoles) en DMF anhídrido (2,0 ml) y TBTU (147 mg, 0,46 mmoles), N-metilmorfolina (46,5 mg, 0,46 mmoles) y alcohol 4-(trifluorometil)bencilico (81,06 mg, 0,46 mmoles) se añadieron en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo con agua y salmuera. Después de secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo como un aceite (161 mg, 102,3%). No se hizo purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,62 (m, 6H), 7,12-7,23 (m, 4H), 6,97-7,02 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,34-58 (m, 4H), 3,15-3,19 (t, 2H).

20 **Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metanosulfonilo-fenil)-etilsulfanilcarbonil]-fenil]-propiónico**

25 Se disolvió ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (60 mg, 0,125 mmoles) en DCM anhídrido y se añadió cloruro de oxalilo (0,14 mmoles) seguido por una cantidad catalítica de DMF. Después de 30 minutos agitando a temperatura ambiente, la reacción se concentró evaporando el solvente a presión reducida. El aceite restante se disolvió en DCM anhídrido de nuevo y se añadió DMAP (1,0 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota o gota el éster 4-(2-mercapto-etil)-fenílico del ácido metanosulfónico, disuelto en DCM, y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo con KHSO₄ ac., Na₂CO₃ ac. y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y por último se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título crudo como un aceite (78 mg, 89,9%). No se realizó purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06-7,24 (m, 10H), 6,93-6,95 (t, 2H), 4,65-4,70 (dd, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 3H).

Síntesis de materiales de partida e intermedios relativos a los ejemplos 21-27:

35 **Ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético**

El compuesto del título está comercialmente disponible

Ácido (4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acético

40 El compuesto del título está comercialmente disponible

Éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico

45 El compuesto del título está comercialmente disponible

3-Bencil-4-benciloxi-benzaldehído

El compuesto del título se sintetizó según la siguiente referencia: documento WO2001040172A1

50 **4-Benciloxi-3-metil-benzaldehído**

El compuesto del título se sintetizó según la siguiente referencia: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13(3), 399-403, 2003.

55 **Éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-etoxi-acético**

El compuesto del título se sintetizó según la siguiente referencia: Organic Process Research & Development 7(1), 82-88, 2003.

60 **4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzaldehído**

El compuesto del título se sintetizó según la siguiente referencia: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 5(4), 363-366, 1995.

65 **Éster etílico del ácido (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se sintetizó según la siguiente referencia: documento WO2001040159A1.

Éster metílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico

5 Se disolvió el éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (3,19 g, 21 mmoles) junto con piridina (1,97 g, 25 mmoles) en THF seco (20 ml) y después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,29 g, 20 mmoles). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de diluir con DCM y extracción con agua y HCl ac. (2 N), la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el producto
10 crudo pero muy puro como un sólido que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (4,38 g, 95,1%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07-8,09 (d, 2H), 7,32-7,34 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido metanosulfónico

15 En una atmósfera de nitrógeno se disolvió el éster metílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico (2,3 g, 10 mmoles) en THF seco (50 ml) y se añadió LiAlH₄ (0,28 g, 10 mmoles) a 0°C. Después de que se completara la adición el baño de hielo se eliminó y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C de nuevo y el exceso de LiAlH₄ se hidrolizó mediante la adición de MeOH, H₂O y HCl ac. (2 N). Después de extraer con DCM las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida para dar el
20 producto crudo pero principalmente puro como un aceite que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (1,95 g, 96,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,37 (d, 2H), 7,21-7,23 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,09 (s, 3H).

Éster bencilico del ácido (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico

25 El éster etílico del ácido (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (8,1 g, 34 mmoles) se disolvió en alcohol bencilico (14,7 g, 135 mmoles) y se añadió con cautela hidruro de sodio recién lavado (1,63 g, 41 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 50°C al vacío y después de 6 horas se añadió tolueno y la mezcla se extrajo con KHSO₄ ac. (2 N). Las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron a alto vacío a 70°C para dar el compuesto del título como un aceite (9,51 g, 93,1%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,40 (m, 5H), 7,03-7,06 (d, 2H), 6,68-6,71 (d, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,03-4,06 (t, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 1,14-
30 1,18 (t, 3H).

Éster bencilico del ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

35 A una solución de ácido (4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acético (100 mg, 0,39 mmoles), N,N'-diisopropilcarbodiimida (60 mg, 0,47 mmoles) y DMAP (15 mg, 0,12 mmoles) en acetonitrilo seco (15 ml) se añadió el éster bencilico del ácido (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (120 mg, 0,39 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de que el solvente se evaporara y el producto crudo restante se purificara directamente por HPLC. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (48 mg, 22,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,36 (m, 9H), 7,16-7,18 (d, 2H), 6,91-6,93 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,00-4,03 (dd, 1H), 3,77 (s, 2H),
40 3,55-3,29 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,97-2,99 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,11-1,14 (t, 3H).

Éster bencilico del ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propiónico

45 A una solución de ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (3,29 g, 15,2 mmoles) y éster bencilico del ácido (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (4,56 g, 15,2 mmoles) en DCM seco (70 ml) se le añadió EDCxHCl (3,49 g, 18,22 mmoles) y DMAP (0,37 g, 3,03 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente la mezcla se extrajo con NaHCO₃ saturado ac., HCl ac. (0,05 N) y con NaHCO₃ saturado ac. de nuevo. La fase orgánica se secó y el producto crudo restante se purificó por HPLC. El compuesto del título se
50 obtuvo como un aceite (4,15 g, 54,7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99-7,80 (d, 2H), 7,25-7,43 (m, 8H), 7,18-7,20 (d, 2H), 6,99-7,01 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,11-1,15 (t, 3H).

Éster etílico del ácido (E/Z)-3-(3-bencil-4-benciloxi-fenil)-2-etoxi-acrílico

55 En una atmósfera de nitrógeno KOtBu recién preparado (5,01 g, 44,6 mmoles) se resuspendió en tert-butil metil éter (150 ml) y se añadió gota a gota el éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-etoxi-acético (7,98 g, 29,7 mmoles). Después de 60 minutos agitando la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 3-bencil-4-benciloxi-benzaldehído (4,50 g, 14,88 mmoles) en pequeñas porciones. El baño de hielo se eliminó y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 minutos antes de diluirla con agua y éter dietílico. Las fases se separaron y la fase ac. se
60 reextrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron y el producto crudo restante se purificó por cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (4:1) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un aceite como una mezcla de isómeros E/Z (3,69 g, 51,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,63 (m, 2H), 7,18-7,39 (m, 10H), 6,91 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,22-4,30 (q, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,89-3,95 (q, 2H),
65 1,33-1,39 (t, 3H), 1,27-1,31 (t, 3H).

Éster etílico del ácido (E/Z)-3-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-2-etoxi-acrílico

El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-etoxi-acético (9,53 g, 35,53 mmoles) y 4-benciloxi-3-metil-benzaldehído (2,68 g, 11,85 mmoles) de la misma que se ha descrito para el éster etílico del ácido 3-(3-bencil-4-benciloxi-fenil)-2-etoxi-acrílico. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando n-heptano/EtOAc/DCM (8:1:1) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un aceite como una mezcla de isómeros E/Z (2,70 g, 53,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,29-7,48 (m, 10H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,27-4,33 (q, 2H), 4,12-4,19 (q, 2H), 3,96-4,02 (q, 2H), 3,87-3,94 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,31-1,42 (m, 9H), 1,10-1,18 (t, 3H).

10 Éster etílico del ácido (E/Z)-3-[4-tert-butil-dimetil-silaniloximetil]-fenil]-2-etoxi-acrílico

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzaldehído (5,88 g, 23,5 mmoles) y 4-benciloxi-3-metil-benzaldehído (12,6 g, 47 mmoles) de la misma que se ha descrito para el éster etílico del ácido 3-(3-bencil-4-benciloxi-fenil)-2-etoxi-acrílico. El producto crudo se usó como una mezcla de isómeros E/Z en el siguiente paso sin purificación adicional (8,85 g, 103%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65-7,67 (d, 2H), 7,07-7,24 (3d, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,82-4,22 (5m, 8H), 1,18-1,28 (m, 12H), 0,86 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H), 0,00 (s, 6H).

20 Éster etílico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

En una atmósfera de nitrógeno se disolvió el éster etílico del ácido (E/Z)-3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acrílico (2,3 g, 5,5 mmoles) en EtOH (50 ml) y se añadió Pd/C (Pd al 10%, 0,1 g). El matraz de reacción se selló, se evacuó y conectó a una línea de hidrógeno. Después de 24 horas agitando a temperatura ambiente a presión atmosférica, el catalizador se eliminó por filtración, se lavó repetidamente con EtOH y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (7:3) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un (2,02 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,25 (m, 5H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,66-6,68 (d, 1H), 4,09-4,15 (q, 2H), 3,94-3,97 (m, 3H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 1H), 2,91-2,92 (d, 2H), 1,12-1,16 (t, 3H), 1,18-1,22 (t, 3H). Espectro de masa: M-H⁺ 327,08.

30 Éster etílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido (E/Z)-3-(4-benciloxi-3-metil-fenil)-2-etoxi-acrílico (2,7 g, 7,93 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster etílico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (1,9 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,96 (s, 1H), 6,88-6,92 (d, 1H), 6,64-6,67 (d, 1H), 4,13-4,20 (q, 2H), 3,96-4,00 (t, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 2,90-2,92 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,14-1,28 (m, 6H).

Éster etílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-etoxi-propiónico

40 El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido (E/Z)-3-[4-tert-butil-dimetil-silaniloximetil]-fenil]-2-etoxi-acrílico (8,7 g, 23,8 mmoles) de la misma que se ha descrito para éster etílico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico. El producto crudo siguió al siguiente paso sin purificación adicional (7,78 g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,19 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,04-4,10 (q, 2H), 3,89-3,92 (t, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

45 Ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

50 A una solución del éster etílico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico (0,38 g, 1,16 mmoles) en MeOH (5 ml), se añadió una solución de KOH (1,62 g, 29 mmoles) en H₂O (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después se acidificó con HCl ac. (10%) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron y el producto crudo restante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un aceite (0,35 g, 74,8%). Espectro de masa: M+H⁺ 300,94, M-H⁺ 298,99.

55 Ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico

60 El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico (0,85 g, 2,28 mmoles) de la misma que se ha descrito para el ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (0,71 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (s, 1H), 6,90-6,93 (d, 1H), 6,64-6,66 (d, 1H), 4,03-4,07 (dd, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,41-3,46 (m, 1H), 2,88-3,05 (ddd, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,15-1,20 (t, 3H).

Ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-etoxi-propiónico

65 El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-etoxi-propiónico (1,1 g, 3,0 mmoles) de la misma que se ha descrito para el ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-

propiónico. El producto crudo se obtuvo como un sólido y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (0,73 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,18 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 3,96-3,99 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,01-3,05 (dd, 1H), 2,87-2,92 (dd, 1H), 1,07 (t, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5 Éster bencilico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

Se añadió cloruro de oxalilo (0,364 g, 2,87 mmoles) gota a gota a una mezcla de ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico (0,345 g, 1,15 mmoles) y una cantidad catalítica de DMF en DCM seco (2,0 ml). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente antes de que el exceso de cloruro de oxalilo se evaporara al vacío. El cloruro de ácido carboxílico restante se redisolvió en DCM (3,0 ml) y se añadió alcohol bencilico (0,15 g, 1,38 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (96:4) como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite (0,22 g, 36,8%). Espectro de masa: M-H⁺ 388,94.

15 Éster bencilico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico (0,71 g, 3,15 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster bencilico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (3:2) como eluyente y el compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,51 g, 51,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,38 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,97-6,91 (d, 1H), 6,65-6,67 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,08-4,12 (t, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 2,96-2,99 (d, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H).

25 Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-etoxi-propiónico

En una atmósfera de nitrógeno se disolvieron ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-etoxi-propiónico (0,135 g, 0,4 mmoles) y 2,2,2-tricloro-etanol (0,06 g, 0,4 mmoles) en DCM seco (5 ml) y se añadió DMAP (2 mg, 0,02 mmoles) seguido por EDCxHCl (0,092 g, 0,48 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM y se extrajo con HCl ac. (2 N) y agua. La fase orgánica se separó, secó (MgSO₄) y evaporó a presión reducida para dar el producto crudo que se usó en el siguiente paso sin purificación (0,176 g, 93,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12-7,19 (m, 4H), 4,62-4,71 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

35 Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico

A una solución de éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-etoxi-propiónico (0,07 g, 0,15 mmoles) en acetonitrilo se añadió BF₃·xEt₂O (0,02 ml, 0,15 mmoles) a 0°C. La mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a esta temperatura antes de extinguirla con HCl ac. (2 N) y extraerla con DCM. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título que siguió al siguiente paso sin purificación (0,044 g, 83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,29 (m, 4H), 4,70-4,80 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,13-4,16 (dd, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

45 Ácido 4-[2-etoxi-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo)-etil]-benzoico

Se disolvió el éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (0,044 g, 0,125 mmoles) en acetona (3 ml) y se añadió KMnO₄ (0,039 g, 0,247 mmoles) y la solución púrpura se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada ac. de Na₂CO₃ y después de 2 minutos agitando, la mezcla se diluyó con EtOAc y HCl ac. (2 N) produciendo dos fases claras e incoloras. La fase orgánica se separó y secó (MgSO₄) y evaporó para dar el ácido carboxílico deseado que siguió al siguiente paso sin purificación adicional (0,034 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01-8,03 (d, 2H), 7,36-7,38 (d, 2H), 4,73-4,83 (q, 2H), 4,15-4,18 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

55 Éster bencilico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

A una solución del éster bencilico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico (45 mg, 0,11 moles) y ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (25 mg, 0,11 mmoles) en DCM seco (2,0 ml) se añadió primero DMAP (2,8 mg, 0,02 mmoles) y después EDCxHCl (26,5 mg, 0,13 mmoles) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente se eliminó al vacío y el producto se aisló del aceite restante por cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (4:1) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un aceite (56,1 mg, 82,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,98-6,7,20 (m, 10H), 5,08 (d, 2H), 3,97 (t, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,93 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,1 (t, 3H).

65 Éster bencilico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 3-(3-bencil-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propiónico (48 mg, 0,123 mmoles) y ácido (4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acético (31 mg, 0,123 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster bencílico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (7:3) como solvente para dar el producto como un aceite (65,1 mg, 72,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,90-7,32 (m, 17H), 6,42 (br s, 1H), 5,08 (d, 2H), 3,97-3,98 (m, 1H), 3,73 s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 2,92-2,94 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,06-1,10 (t, 3H). Espectro de masa: M-H⁺ 622,87.

Éster bencílico del ácido 2-etoxi-3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico (311 mg, 0,98 mmoles) y ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (215 mg, 0,98 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster bencílico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM/iPrOH (95:5) como eluyente para dar el producto puro como un sólido (480 mg, 94,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98-8,02 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 8H), 6,91-7,05 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,01-4,05 (t, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 2,95-2,97 (d, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,12-1,17 (t, 3H).

Éster bencílico del ácido 3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-3-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico (38 mg, 0,15 mmoles) y ácido (4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acético (47 mg, 0,15 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster bencílico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (2:3) como eluyente para dar el producto como un sólido (32 mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,38 (m, 9H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,83-6,86 (d, 1H), 6,49 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,00-4,05 (t, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 1H), 2,94-2,96 (d, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,12-1,16 (t, 3H).

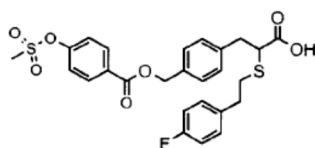
Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-[2-etoxi-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-[2-etoxi-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (0,032 mg, 0,087 mmoles) y éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido metanosulfónico (0,018 mg, 0,09 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el éster bencílico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando n-heptano/EtOAc (2:3) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido (0,023 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96-7,98 (d, 2H), 7,47-7,49 (d, 2H), 7,33-7,35 (d, 2H), 7,27-7,29 (d, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,68-4,81 (q, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Síntesis de ejemplos

Ejemplo 1

Éster 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-bencílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico

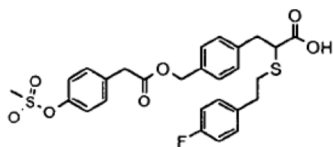


Paso 1: A una solución del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (70 mg, 0,15 mmoles) y ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético (32,5 mg, 0,15 mmoles) en DCM anhídrido (3,0 ml) se añadieron EDCxHCl (37,5 mg, 0,195 mmoles) y DMAP (0,18 mg, 0,002 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de la adición completa el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. La mezcla se diluyó con agua y HCl ac. 2 N y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó posteriormente a presión reducida para dar el intermedio éster deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: El derivado del éster 2,2,2-tricloro-etílico crudo (68,7 mg, 0,10 mmoles) se disolvió en DCM (5,0 ml) y se añadió zinc (135 mg, 2,0 mmoles) seguido por ácido acético (0,6 ml, 10 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. Después de eliminar por filtración y lavar el zinc con MeOH y EtOAc, las fases orgánicas combinadas se extrajeron con agua, se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo mediante purificación del producto crudo por cromatografía en

columna usando CH₂Cl₂/MeOH 95:5 como eluyente. El producto puro se obtuvo como un aceite (19,7 mg, 35,8%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,09-8,11 (d, 2H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,19-7,21 (d, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,90-6,94 (t, 2H), 5,31 s, 2H), 3,44-3,46 (t, 1H), 3,12-3,18 (t, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,79-2,92 (m, 5H). Espectro de masa: M+H⁺ 531,04.

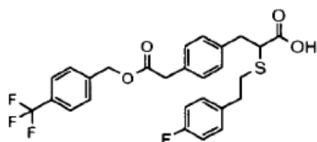
5

Ejemplo 2**Ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoximetil]-fenil]-propiónico**

10

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (33 mg, 0,072 mmoles) y ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético (15 mg, 0,065 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1. El producto puro se purificó por cromatografía rápida (rendimiento: 2,0 mg, 5,6%). Espectro de masa: M+H⁺ 547,10.

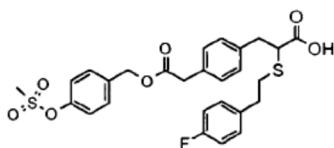
15

Ejemplo 3**Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico**

20

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (30 mg, 0,061 mmoles) y alcohol 4-trifluorometilbencilico (12 mg, 0,067 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1. El producto crudo se purificó por HPLC (rendimiento: 3,0 mg, 9,4%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,08-7,19 (m, 6H), 6,90-7,04 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,15 (dd, 2H), 2,80-2,92 (m, 3H).

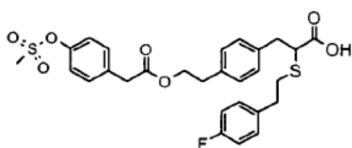
25

Ejemplo 4**Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-metanosulfoniloxi-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico**

30

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 3-(4-carboximetil-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-propiónico (30 mg, 0,01 mmoles) y éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido metanosulfónico (14 mg, 0,067 mmoles) de la misma que se ha descrito para el ejemplo 1. El producto crudo se purificó por HPLC (rendimiento: 0,47 mg, 1,4%). Espectro de masa: M-H⁺ 545,50.

35

Ejemplo 5**Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-{2-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoxi]-etil}-fenil]-propiónico**

40

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico (34 mg, 0,072 mmoles) y ácido metanosulfónico ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético (15 mg, 0,065 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1. El producto crudo se purificó por HPLC (rendimiento: 3,0 mg, 8,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,24 (m, 4H), 7,00-7,10 (m, 6H), 6,89-6,93 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,46-3,50 (dd, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,77-2,91 (m, 8H).

Ejemplo 6

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-{3-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoxi]-propil}-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico (45 mg, 0,091 mmoles) y ácido (4-metanosulfoniloxi-fenil)-acético (19 mg, 0,083 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1. El producto crudo se purificó por HPLC (rendimiento: 3,0 mg, 4,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,32 (d, 2H), 7,21-7,23 (d, 2H), 7,05-7,08 (m, 4H), 6,98-7,00 (d, 2H), 6,90-6,94 (t, 2H), 4,04-4,07 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,79-2,90 (m, 5H), 2,54-2,58 (t, 2H), 1,87-1,90 (t, 2H).

Ejemplo 7

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-fenil-propioniloximetil)-fenil]-propiónico

Paso 1: Se pesó ácido 2-fenil-propiónico (0,112 g, 0,1 mmoles) en el tubo, se añadió éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(hidroximetil-fenil)-propiónico (0,516 g, 0,065 mmoles) disuelto en DCM seguido por EDCxHCl (0,020 g, 0,1 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadieron 3,0 ml de agua y la fase orgánica se aisló a través de un separador de fases.

Paso 2: Primero se añadió zinc (0,085 g, 1,3 mmoles), después ácido acético (2 ml, 33 mmoles) a la fase orgánica y la mezcla no homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El zinc se eliminó por filtración y posteriormente se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el producto crudo restante se purificó por HPLC para dar el producto puro (6,5 g, 21%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (d, 3H), 2,75-2,96 (m, 5H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 5,01-5,13 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 5H); Espectro de masa: M-H+ 465.

Ejemplo 8

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metoxifenilacetoximetil)fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó empezando de ácido 4-metoxifenilacético y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(hidroximetil-fenil)-propiónico de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 7 (rendimiento: 6,3 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,76-2,99 (m, 5H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,14-7,30 (m, 6H); Espectro de masa: M-H+ 481.

Ejemplo 9

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-isobutil-fenil)-propioniloxometil]-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó empezando de ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(hidroximetil-fenil)-propiónico de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 7 (rendimiento: 5,6 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 1,77-1,92 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 2,75-2,96 (m, 5H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,74 (q, 1H), 5,00-5,13 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,04-7,23 (m, 10H); Espectro de masa: M-H+ 521.

Ejemplo 10

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-piridin-2-il-acetoximetil)-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó empezando de ácido 2-piridinacético (sal HCl) y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(hidroximetil-fenil)-propiónico de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 7 (rendimiento: 8,6 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,83-3,16 (m, 6H), 3,54-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 5,06-5,20 (m, 2H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,09-7,35 (m, 7H), 7,66 (brd, 1H), 8,06 (brs, 1H), 8,45 (brd, 1H); Espectro de masa: M+H⁺ 455.

Ejemplo 11

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metil-piperacina-1-il)-acetoximetil]-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó empezando de ácido N-metilpiperacínacético y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(hidroximetil-fenil)-propiónico de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 7 (rendimiento: 7,9 mg, 26%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,28-2,54 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,63-2,88 (m, 4H), 2,88-3,29 (m, 10H), 3,60-3,67 (m, 1H), 5,00-5,21 (m, 2H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 4H); Espectro de masa: M+H⁺ 475.

Ejemplo 12

10 Éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico

15 Se disolvió el éster 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-ilmetílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (289 mg, 0,41 mmoles) en DCM (30 ml) y se añadió zinc (530 mg, 8,1 mmoles) seguido por ácido acético (2,5 ml, 41,6 mmoles). La suspensión resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar por filtración y lavar el zinc con MeOH y EtOAc, las fases orgánicas combinadas se extrajeron con agua, se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida. El producto crudo restante se purificó por cromatografía rápida usando Et₂O/DCM/EtOAc 6:3:1 como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido (rendimiento: 24 mg, 10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,92 (t, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,75-2,99 (m, 5H). Espectro de masa: M+H⁺ 574,14, M-H⁺ 572,24.

Ejemplo 13

25 Éster 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-bencílico del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó a partir del éster 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxi-carbonil)-etil]-bencílico del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico (892 mg, 1,26 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 12. El tiempo de reacción fue 17 horas y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando n-heptano/EtOAc 1:1 como eluyente. El producto puro se obtuvo como un sólido (rendimiento: 275 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 2H), 7,44-7,58 (m, 3H), 7,37-7,40 (d, 2H), 7,19-7,23 (d, 2H), 7,07 (dt, 2H), 6,92 (dt, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,48 (t, 1H), 3,17-3,22 (dd, 1H), 2,76-2,96 (m, 5H). Espectro de masa: M-H⁺ 572,02.

Ejemplo 14

Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico

40 El compuesto del título se preparó a partir del éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (37 mg, 0,056 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 12. El tiempo de reacción fue de 4 horas y el producto crudo se purificó por HPLC usando n-heptano/EtOAc 4:1 como eluyente. El producto puro se obtuvo como un sólido (rendimiento: 10,5 mg, 35,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90-7,99 (m, 4H), 7,39 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,92 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,48 (t, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,78-3,00 (m, 7H), 2,36 (s, 3H). Espectro de masa: M+H⁺ 534,18, M-H⁺ 532,33.

Ejemplo 15

50 Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil}-propiónico

55 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil}-propiónico (751 mg, 1,23 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 12. El tiempo de reacción fue 17 horas y el producto crudo se purificó por recristalización a partir de iPrOH/iPr₂O/n-heptano. El producto puro se obtuvo como un sólido (rendimiento: 184 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,23-7,28 (d, 2H), 7,15-7,19 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,89-6,96 (dt, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,42-3,37 (t, 1H), 3,12-3,20 (dd, 1H), 2,77-2,95 (m, 5H), 2,32 (s, 2H). Espectro de masa: M+H⁺ 535,03, M-H⁺ 532,08.

Ejemplo 16

60 Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico

65 El compuesto del título se preparó a partir de éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (43,8 mg, 0,066 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 12. El tiempo de reacción fue de 5 horas y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente. El producto puro se obtuvo como un aceite (rendimiento: 14,3 mg,

40,7%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,03 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,42-3,46 (t, 1H), 3,18-3,23 (dd, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,75-2,97 (m, 5H). Espectro de masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 532,96; $\text{M}-\text{H}^+$ 531,01.

5 Ejemplo 17

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico

10 El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propiónico (170 mg, 0,25 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 12. El tiempo de reacción fue 2 horas y el producto crudo se purificó por HPLC. El producto puro se obtuvo como un sólido (rendimiento: 100 mg, 73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48-7,56 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,00-7,17 (m, 6H), 6,91-6,83 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,33-3,44 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 3H), -2,91-3,01 (m, 2H). Espectro de masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 551,11.

15 Ejemplo 18

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-etilsulfanilcarbonil]-fenil]-propiónico

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-etilsulfanilcarbonil]-fenil]-propiónico (rendimiento: 100 mg, 0,144 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 12. El tiempo de reacción fue 18 horas y el producto crudo se purificó por HPLC. El producto puro se obtuvo como un sólido (rendimiento: 5,0 mg, 6,2%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,16 (m, 8H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 3,43-3,45 (m, 1H), 3,12-3,17 (dd, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,02-3,06 (t, 2H), 2,78-2,91 (m, 7H).

25 Ejemplo 19

Ácido (-)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil]-propiónico

30 Los dos enantiómeros del ácido (\pm)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil]-propiónico (200 mg, 0,375 mmoles) se separaron por cromatografía quiral usando la columna Chiralpak ADTM 250x20 mm (temperatura de la columna: 40°C) con EtOH/ácido fórmico 100/0,1 como fase móvil. El enantiómero con la rotación óptica negativa se obtuvo en un exceso enantiomérico del 99,1% y un rendimiento del 87% (87 mg). $[\alpha]_D^{20}$ = -37,3 (c 0,6 g/ml, MeOH). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,37-7,38 (m, 3H), 7,23-7,25 (d, 2H), 7,15-7,17 (d, 2H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,88-6,92 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,13-3,18 (dd, 1H), 2,76-2,90 (m, 5H), 2,30 (s, 2H). ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 176,09, 170,06, 162,71, 160,27, 159,69, 145,89, 137,94, 135,54, 134,22, 130,11, 129,96, 129,88, 129,17, 128,98, 128,64, 128,38, 127,09, 126,08, 115,25, 115,04, 66,60, 47,77, 36,97, 34,77, 33,16, 31,72, 10,20. Espectro de masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 534,17.

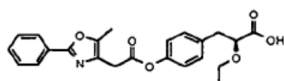
40 Ejemplo 20

Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico del ácido 4-((-)-2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil)-benzoico

45 Los dos enantiómeros del éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico del ácido 4-((-)-2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil)-benzoico (200 mg, 0,375 mmoles) se separaron por cromatografía quiral usando la columna Chiralpak ADTM 250x20 mm (temperatura de la columna: 40°C) con EtOH/ácido fórmico 100/0,1 como fase móvil. El enantiómero con la rotación óptica negativa se obtuvo en un exceso enantiomérico del 99,0% y un rendimiento del 99% (99 mg). $[\alpha]_D^{20}$ = -30,0 (c 1 g/ml, MeOH). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 7,89-7,94 (m, 4H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,24-7,26 (d, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 6,88-6,92 (t, 2H), 4,46-4,49 (t, 2H), 3,48 (t, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,77-2,97 (m, 7H), 2,30 (s, 3H). ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 175,70, 166,20, 162,70, 160,27, 159,77, 145,03, 143,27, 135,50, 135,47, 131,93, 130,10, 129,93, 129,85, 129,73, 129,06, 128,72, 128,66, 127,06, 126,03, 115,26, 115,05, 63,52, 47,56, 37,31, 34,82, 33,21, 25,31, 10,05. Espectro de masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 534,17.

55 Ejemplo 21

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil]-propiónico

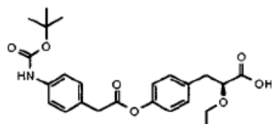


60 Se disolvió el éster bencílico del ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil]-propiónico (0,1 g, 0,2 mmoles) en EtOAc (4 ml) y se añadió Pd al 10%/C (0,04 g, 0,037 mmoles). Después de la evacuación el matraz

de reacción se conectó a una línea de hidrógeno y la hidrogenación se realizó a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con EtOAc y los filtrados orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida para dar el producto como un sólido (0,079 g, 96,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98-7,99 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,23-7,25 (d, 2H), 7,02-7,04 (m, 2H), 6,71 (br s, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 1H), 2,94-2,99 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,11-1,14 (t, 3H).

Ejemplo 22

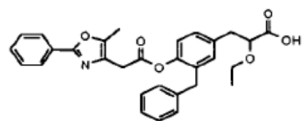
10 Ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico



15 El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico (0,048 g, 0,09 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1 (rendimiento: 0,028 g, 70,2%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 7,37-7,39 (d, 2H), 7,25-7,28 (m, 4H), 6,92-6,94 (d, 2H), 3,84-3,86 (dd, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,97-3,03 (dd, 1H), 2,79-2,87 (dd, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,07-1,10 (t, 3H).

20 Ejemplo 23

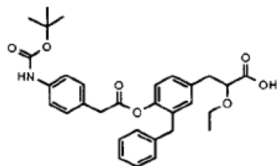
Ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico



25 El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico (0,054 g, 0,09 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1 con la diferencia que se usó EtOH como solvente en lugar de EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (95:5) como eluyente y el compuesto deseado se obtuvo como un aceite (0,019 g, 41,3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93-7,96 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,02-7,19 (m, 8H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,03-3,09 (dd, 1H), 2,90-2,93 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,04-1,07 (t, 3H).

Ejemplo 24

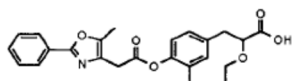
35 Ácido 3-{3-bencil-4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico



40 El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 3-{3-bencil-4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico (0,06 g, 0,096 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1 con la diferencia de que se usó EtOH como solvente en lugar de EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (9:1) como eluyente y el compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,047 g, 24,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,28 (s, 1H), 7,38-7,29 (d, 2H), 7,02-7,21 (m, 9H), 6,88-6,91 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 2,85-2,87 (dd, 1H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,48-2,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,91-0,95 (t, 3H). Espectro de masa: M-H⁺ 531,93.

Ejemplo 25

50 Ácido 2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il]-acetoxi]-fenil}-propiónico (0,63 g, 1,22 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1 con la diferencia de que se usó MeOH como solvente en lugar de EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/iPrOH (95:5) como eluyente y el compuesto del título se obtuvo como un sólido (0,303 g, 58,3%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,99-8,02 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,08-7,11 (m, 2H), 6,96-6,97 (d, 1H), 4,01-4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,04-3,07 (dd, 1H), 2,95-2,97 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,12-1,14 (t, 3H).

Ejemplo 26

Ácido 3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-3-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster bencílico del ácido 3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-3-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico (0,035 g, 0,064 mmoles) de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 1 con la diferencia de que se usó MeOH como solvente en lugar de EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/iPrOH (95:5) como eluyente y el compuesto del título se obtuvo como un sólido (0,02 g, 68,4%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 7,40-7,42 (d, 2H), 7,29-7,31 (d, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,86-6,87 (d, 1H), 3,84-3,88 (m, 3H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,26-3,29 (m, 1H), 2,96-3,02 (dd, 1H), 2,80-2,86 (dd, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,10-1,13 (t, 3H).

Ejemplo 27

Éster 4-metanosulfonilo-bencílico del ácido 4-(2-carboxi-2-etoxi-etil)-benzoico

A una solución del éster 4-metanosulfonilo-bencílico del ácido 4-[2-etoxi-2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-etil]-benzoico (0,02 g, 0,036 mmoles) en DCM seco (2 ml) se añadió primero polvo de zinc (0,047 g, 0,722 mmoles), después ácido acético (1,08 ml, 18,06 mmoles) a 0°C. La mezcla no homogénea resultante se agitó durante 17 horas sin eliminar el baño de hielo. El zinc se eliminó por filtración y se lavó con DCM y MeOH y los filtrados restantes se combinaron y evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (92:8) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,005 g, 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91-7,93 (d, 2H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,19-7,24 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,63 (t, 3H). Espectro de masa: M-H⁺ 421,23.

Actividad biológica

Ensayo de transactivación

Se prepararon vectores de expresión insertando el ADNc (ADN complementario) del dominio de unión al ligando de PPARalfa humana (aminoácidos 168-468) y PPARgamma humana (aminoácidos 205-505), en 3' respecto a y en el mismo marco de lectura que, el dominio de unión a ADN del factor de transcripción GAL4 de levadura y la señal de localización nuclear del antígeno T del virus del poliovirus en el vector de expresión en mamíferos pSG5 (Stratagene). Los vectores de expresión resultantes pSGGAL-PPARalfa y pSGGAL-PPARgamma se usaron en experimentos de cotransfección junto con un plásmido promotor pGL3 modificado (Promega) que contiene cinco copias del sitio de reconocimiento de UAS GAL4. Se mezclaron 2,5 µg de pSGGAL-PPARalfa o pSGGAL-PPARgamma con 25 µg de pGL3p 5xUAS y 22,5 µg de pBluescript (Stratagene) en 0,95 ml de PBS helado que contenía entre 9-12 millones de células U-2 OS (osteosarcoma humano). La mezcla células/ADN se incubó en hielo durante 5 minutos y después se dividió entre dos cubetas de 0,4 cm y se electroporó a 960 µF, 230 V usando un electroporador de BioRad. Las dos mezclas de electroporación se combinaron en medio de ensayo [medio de Eagle modificado por Dulbecco sin rojo fenol, (Gibco 11880-028) que incluye SBF (suero bovino fetal) al 10%, PEST al 1% (penicilina & estreptomicina), Hepes 20 mM, L-glutamina 2 mM y glucosa al 0,36% (Gibco 31966-21)] a 0,32 millones de células/ml. Se sembraron 25 µl de células electroporadas diluidas en placas de 384 pocillos y se dejaron adherir durante 3-4 horas a 37°C, CO₂ al 5% en un incubador de cultivo celular. Los compuestos de prueba en DMSO se diluyeron 40 veces en medio de ensayo. Se añadieron 7 µl de compuesto diluido a las células electroporadas adheridas y se siguió la incubación durante 40 horas en un incubador de cultivo celular. Las células se lisaron añadiendo 32 µl/pocillo de LucLite (Packard) y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se midió la actividad luciferasa usando un protocolo de luminometría en un lector de placas Wallac Victor2. Se usó ETYA 16 µM como el control al 100% para la actividad de PPARalfa humana y se usó pioglitazona 16 µM como el control al 100% para la actividad de PPARgamma humana.

Ensayo in vivo

Determinación de la depuración en plasma y biodisponibilidad oral en hámster o ratón

La depuración en plasma y la biodisponibilidad oral se estiman en hámster sirio macho o ratones C57Bl/6 hembras.

5 Los hámsteres se preparan 2 días antes de la dosificación mediante canulación de la arteria carótida izquierda para muestreo de sangre y, cuando sea aplicable, por canulación de la vena yugular derecha para la administración intravenosa. Las cánulas se llenan con heparina (100 UI/ml), exteriorizan en la nuca y sellan. La cirugía se realiza con anestesia de isoflurano (Forene®, Abbott). Después de la cirugía y en el experimento, los hámsteres se enjaulan individualmente y tienen acceso libre a comida y agua.

10 También los ratones tienen acceso libre a comida y agua antes y durante el experimento. La administración intravenosa se produce en la vena de la cola. En momentos predeterminados el ratón se anestesia con isoflurano y se saca sangre de una vena.

15 El compuesto se disuelve en TEG:DMA:agua (1:1:1) u otro vehículo apropiado. Para la determinación de la depuración en plasma el compuesto se administra como una inyección embolada intravenosa (iv) a una dosis de ~2 µmol/kg. Se recogen muestras de sangre a intervalos frecuentes hasta al menos 6 horas después de la administración del fármaco. Para los estimados de biodisponibilidad el compuesto se administra por vía oral a ~8 µmol/kg mediante sonda nasogástrica y se recogen muestras de sangre frecuentemente hasta al menos 6 horas después de la dosificación.

20 Las muestras de sangre se recogen en tubos heparinizados, se mantienen en hielo y se centrifugan a los 30 minutos durante 5 minutos a 10000 g y 4°C. Una alícuota de 50 µl de plasma se transfiere a una placa de 96 pocillos y se almacena a -20°C. Para el análisis, las muestras se precipitan con 150 µl de acetonitrilo frío y se centrifugan durante 20 minutos a 2900 g. El sobrenadante se diluye 1:1 con agua y se analiza por LCMSMS. Las concentraciones del fármaco suave y, si es posible, al menos uno de los metabolitos esperados, se determinan usando curvas patrón. Las concentraciones del compuesto en la formulación se confirman por LCMSMS.

25 El área bajo la curva concentración en plasma-tiempo después de la administración oral e intravenosa, $AUC_{(0-t)}$, se calcula usando una combinación de regla lineal y logarítmica trapezoidal desde el tiempo de administración al tiempo de muestreo con la última concentración en plasma determinable. Para la dosis embolada intravenosa, la concentración en el tiempo cero, $C(0)$, se estima por regresión lineal logarítmica de los primeros dos puntos concentración-tiempo. La $AUC_{(0-t)}$ se extrapola a AUC añadiendo C_t/k . C_t es la concentración en plasma predicha en el tiempo de la última muestra de plasma con una concentración determinable, y k es la constante de velocidad terminal aparente. C_t y k se obtienen por análisis de regresión de mínimos cuadrados lineal del logaritmo de al menos las últimas 3 a 5 concentraciones de plasma frente al tiempo. La semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) se calcula como $\ln 2/k$.

30 La biodisponibilidad (F) se calcula como

$$40 \quad (AUC_{v.o.} \times Dosis_{i.v., media} / AUC_{i.v., media} \times Dosis_{v.o.}) \times 100 \%$$

45 Los estimados de la depuración en plasma total y de los volúmenes de distribución se calculan de los datos de la concentración en plasma obtenidos después de la administración intravenosa del producto de prueba. La depuración en plasma total, CL, se calcula como $Dosis_{i.v.} / AUC_{i.v.}$, y el volumen aparente de distribución, V_z , como $Dosis_{i.v.} / k_{i.v.} \times AUC_{i.v.}$. El volumen de distribución en estado estacionario, V_{ee} , se calcula como $TRM_{i.v.} \times CL$. El tiempo de residencia medio después de la administración intravenosa, $TRM_{i.v.}$, se calcula como $AUMC / AUC$ para la inyección embolada. Después de la infusión intravenosa, el tiempo de residencia medio se calcula como $(AUMC / AUC) - t_{inf} / 2$. AUMC es el área bajo la curva primer momento frente a tiempo.

Determinación de la estabilidad *in vitro*

55 Se preparan microsomas hepáticos de muestras de hígado humano según SOP internos, mientras que los microsomas hepáticos de hámsteres sirios machos se compran (Biopredic). Los compuestos se incuban a 37°C a una concentración de proteína de microsoma total de 0,5 mg/ml en un tampón de fosfato de potasio 0,1 mol/l a pH 7,4, en presencia del cofactor, NADPH (1,0 mmol/l). La concentración inicial del compuesto es 1,0 µmol/l. Las muestras se toman para análisis en 5 puntos, 0, 7, 15, 20 y 30 minutos después del inicio de la incubación. La actividad enzimática en la muestra recogida se para inmediatamente añadiendo acetonitrilo (1:3,5), después de ello la muestra se diluye 1:1 con agua. La concentración del compuesto restante en cada una de las muestras recogidas se determina por medio de LCMSMS. La constante de velocidad de eliminación (k) del fármaco suave se calcula como la pendiente en el gráfico de $\ln[\text{fármaco suave}]$ frente a tiempo de incubación (minutos). La constante de la velocidad de eliminación se usa después para calcular la semivida ($T_{1/2}$) del fármaco suave, que posteriormente se usa para calcular la depuración intrínseca (CLint) del fármaco suave en microsomas hepáticos como:

$$65 \quad CL_{int} = (\ln 2 \times \text{volumen de incubación}) / (T_{1/2} \times \text{concentración de proteína}) = \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$$

Potencia in vitro

Los compuestos de fórmula I, XI tienen una CE_{50} de menos de 30 $\mu\text{mol/l}$ para PPAR α y/o γ en ensayos de genes indicadores (Tabla I). Por ejemplo, los compuestos del ejemplo 1 y el ejemplo 14 tienen CE_{50} para PPAR α de 0,24 $\mu\text{mol/l}$ y 1,4 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente, y CE_{50} para PPAR γ de 1,8 $\mu\text{mol/l}$ y 0,11 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente, en ensayos de genes indicadores.

Tabla I. (NP = No probado)

Ejemplo	CE_{50} para PPAR α ($\mu\text{mol/l}$)	CE_{50} para PPAR γ ($\mu\text{mol/l}$)
1	0,24	1,8
2	0,24	1,7
3	0,056	1,7
4	1,4	NP
5	0,2	6
6	0,33	18
7	18	1,7
8	0,27	2,5
9	1,5	0,93
10	1,5	2,1
11	0,15	0,81
12	NP	0,058
13	0,012	0,03
14	1,4	0,11
15	0,13	0,84
16	1,1	NP
17	4,4	18
18	3,4	NP
19	0,072	0,47
20	0,84	0,072
21	NP	NP
22	18	18
23	NP	0,053
24	NP	0,0052
25	NP	0,043
26	NP	0,073
27	NP	1,4

El experto en la materia reconocerá que se necesita tener cuidado cuando la actividad de los compuestos de fórmula (I), (XI) se mide en un ensayo celular que contienen esterasas endógenas. Una falta de actividad observada puede ser debido a cómo los compuestos están afectados por factores específicos del ensayo más que a la inactividad de los compuestos por sí, por ejemplo, hidrólisis de ésteres durante el manejo de los compuestos o susceptibilidad a la inactivación durante tiempos de incubación prolongados.

Si es necesario, el experto en la materia también debe poder adaptar las condiciones de ensayo divulgadas para hacer una evaluación adecuada de la actividad del compuesto, por ejemplo, ajustando el tiempo de incubación. Además, se anticipa que los compuestos de fórmula (I), (XI) tendrían actividad en un ensayo sin células, por ejemplo, un ensayo de unión.

Ejemplo de ensayo de unión

El ensayo de unión puede ser un ensayo de proximidad por centelleo (SPA). En un SPA una proteína se recubre sobre bolas incorporadas con centelleo. Un ligando radiomarcado que se puede unir a la proteína estimula que las bolas emitan una señal. Las afinidades de unión de los ligandos sin marcar se pueden determinar por desplazamiento competitivo del radioligando. Estos ensayos no requieren separación de radioligando libre del unido.

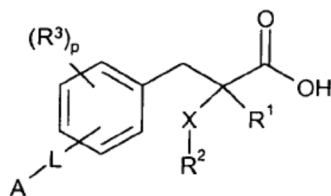
La proteína PPARLBD etiquetada con 6 histidinas recombinante se puede expresar y purificar de *E. coli*.

La inmovilización de la proteína PPAR en las bolas se puede alcanzar mediante interacciones electrostáticas usando bolas de SPA de silicato de itrio precubiertas con polilisina. Se pueden realizar los ensayos en formato multipocillo. Las mezclas de reacción pueden contener, bolas de SPA recubiertas con polilisina, una concentración fija de un ligando de PPAR tritiado, PPAR 6-His recombinante y tampón de ensayo. Las cantidades y concentraciones de los componentes de la mezcla de reacción y los tiempos de incubación se determinan experimentalmente.

- 5 La formación de un complejo radioligando/PPAR se puede medir en un contador de centelleo. Las afinidades de los compuestos de prueba se pueden determinar incorporando concentraciones crecientes del compuesto de prueba sin marcar en el ensayo lo que produce el desplazamiento del ligando radiomarcado del complejo que se detecta como una pérdida de señal radioactiva. Se pueden generar curvas de competición representando el % de unión frente a la concentración y determinar las constantes de disociación en equilibrio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



fórmula I

en donde

R¹ representa H, F, CH₃ o CF₃;

X representa S, S(O) o SO₂;

R² representa alquilo de C₁-C₆ lineal o alquilo de C₃-C₄ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

o R² es alquilarilo de C₁-C₃ o alquilheteroarilo de C₁-C₃, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO₂R^b, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₄, dichos sustituyentes alcoxi de C₁-C₂ o alquilo de C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³ está situado en la posición orto, meta o para y representa F, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

o R³ es CH₂Ph o NHC(O)OC(CH₃)₃;

p es un número entero de 0-4;

L está situado en la posición meta o para y representa (CH₂)_nC(O)O(CH₂)_i, (CH₂)_nC(O)S(CH₂)_i, (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i o (CH₂)_nSC(O)(CH₂)_i, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más de los siguientes sustituyentes independientemente seleccionados de: F, alqueno de C₂-C₃, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₂, dichos alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F,

n es un número entero de 0-3;

i es número entero de 0-3;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, OSO₂R^b, NO₂, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido por uno o más F;

o A es cicloalquilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o

heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, OS(O)R^b, S(O)R^b, SO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

5 y en las definiciones anteriores

alquilarilo de C₁-C₃ se une a X a través de la cadena alquilo;

alquilheteroarilo de C₁-C₃ se une a X a través de la cadena alquilo;

10 R^a representa independientemente H o una cadena de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida por uno o más F; y

15 R^b representa independientemente una cadena de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida por uno o más F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 en donde el término "arilo" indica un anillo monocíclico aromático compuesto de 6 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico completamente aromático compuesto de 10 átomos de carbono, el término "heteroarilo" indica un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico aromático de 9 o 10 miembros en el que uno o más de los átomos en el anillo monocíclico o sistema de anillos bicíclico es un elemento diferente de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, el término "cicloalquilo" indica un anillo monocarbocíclico no aromático saturado o insaturado compuesto de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico no aromático saturado o insaturado compuesto de 8, 9 o 10 átomos de carbono, el término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros no aromático, saturado o insaturado o un sistema de anillos bicíclico de 9 o 10 miembros no aromático o parcialmente aromático saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos en el anillo monocíclico o el sistema de anillos bicíclico es un elemento diferente de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

35 R² representa alquilarilo de C₁-C₃ o alquilheteroarilo de C₁-C₃, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO₂R^b, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₄, dichos sustituyentes alcoxi de C₁-C₂ o alquilo de C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

45 R² representa alquilarilo de C₁-C₃ o alquilheteroarilo de C₁-C₃, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO₂R^b, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₄, dichos sustituyentes alcoxi de C₁-C₂ o alquilo de C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

50 A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, OSO₂R^b, NO₂, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido por uno o más F;

60 o A es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido

65

por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, OS(O)R^b, S(O)R^b, SO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

- 5
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde
- 10 R¹ representa H;
X representa S o SO₂;
R² representa alquilarilo de C₂, en donde el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más F;
- 15 L está situado en posición meta o para y representa (CH₂)_nC(O)O(CH₂)_i, (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i o (CH₂)_nSC(O)(CH₂)_i, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con un alquilo de C₁;
- 20 n es un número entero de 0-2;
i es un número entero de 0-3;
p es 0;
- 25 A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: OR^b, OSO₂R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico;
o A es heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁, alquilo de C₁ que opcionalmente está sustituido por uno o más F;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde
- 35 R¹ representa H;
X representa S;
R² representa alquilarilo de C₂, en donde el arilo está opcionalmente sustituido por un F;
- 40 L está situado en posición meta o para y representa (CH₂)_nC(O)O(CH₂)_i, o (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i;
n es un número entero de 0-1;
i es un número entero de 0-1;
p es 0;
- 50 A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: OR^b, OSO₂R^b, alquilo de C₁ (que está opcionalmente sustituido con uno o más F); arilo monocíclico;
o A es heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁, dicho alquilo de C₁ opcionalmente está sustituido por uno o más F;
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de uno o más de los siguientes:
- 60 Éster 4-[2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil]-bencílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-benzoico;
Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoximetil]-fenil]-propionico;
Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxycarbonilmetil)-fenil]-propionico;
- 65 Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(4-metanosulfoniloxi-benciloxycarbonilmetil)-fenil]-propionico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-{2-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoxi]-etil}-fenil)-propionico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-(4-{3-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-acetoxi]-propil}-fenil)-propionico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-fenil-propioniloximetil)-fenil]-propionico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metoxifenilacetoximetil)fenil]-propionico};

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-isobutil-fenil)-propioniloximetil]-fenil]-propionico};

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-[4-(2-piridin-2-il-acetoximetil)-fenil]-propionico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetoximetil]-fenil}-propionico;

Éster 2-fenil-5 trifluorometil-oxazol-4-ilmetílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;

Éster 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-bencílico del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;

Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil}-propionico;

Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-{2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;

Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonil]-3-[4-(4-trifluorometil-benciloxicarbonilmetil)-fenil]-propionico;

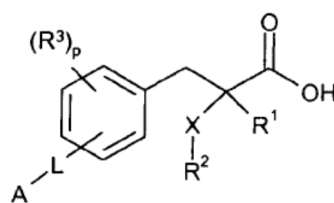
Ácido 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-etilsulfanilcarbonil]-fenil}-propionico;

Ácido (-)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoximetil]-fenil}-propionico;

Éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico del ácido 4-{(-)-2-carboxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilsulfanil]-etil}-benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de fórmula general (XI)



fórmula XI

en donde

R¹ representa H, F, CH₃ o CF₃;

X representa O;

R² representa alquilo de C₁-C₆ lineal o alquilo de C₃-C₄ ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

o R² es alquilarilo de C₁-C₃ o alquiheteroarilo de C₁-C₃, en donde arilo o heteroarilo cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: halógeno, OH, OSO₂R^b, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₄, dichos sustituyentes alcoxi de C₁-C₂ o alquilo de C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³ está situado en la posición orto, meta o para y representa F, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂, dichos sustituyentes alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F;

o R³ es CH₂Ph o NHC(O)OC(CH₃)₃;

p es un número entero de 0-4;

L está situado en la posición meta o para y representa (CH₂)_nC(O)O(CH₂)_i, (CH₂)_nC(O)S(CH₂)_i, (CH₂)_nOC(O)(CH₂)_i o (CH₂)_nSC(O)(CH₂)_i, cada uno opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más de los siguientes sustituyentes independientemente seleccionados de: F, alqueno de C₂-C₃, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₂, dichos alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F,

n es un número entero de 0-3;

i es número entero de 0-3;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, OSO₂R^b, NO₂, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

o A es cicloalquilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, C(O)NR^aR^a, NR^aC(O)R^b, C(O)OR^a, OC(O)R^b, SO₂NR^aR^a, NR^aSO₂R^b, NR^aC(O)OR^b, OC(O)NR^aR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, SiR^bR^bR^b, S(O)R^b, SO₂R^b, OSO₂R^b, NO₂, C(O)R^b, alquilo de C₁-C₄ (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

y en las definiciones anteriores

alquilarilo de C₁-C₃ se une a X a través de la cadena alquilo;

alquilheteroarilo de C₁-C₃ se une a X a través de la cadena alquilo;

R^a representa independientemente H o una cadena de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida por uno o más F; y

R^b representa independientemente una cadena de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida por uno o más F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el término "arilo" indica un anillo monocíclico aromático compuesto de 6 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico completamente aromático compuesto de 10 átomos de carbono, el término "heteroarilo" indica un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico aromático de 9 o 10 miembros en el que uno o más de los átomos en el anillo monocíclico o sistema de anillos bicíclico es un elemento diferente de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, el término "cicloalquilo" indica un anillo monocarbocíclico no aromático saturado o insaturado compuesto de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico no aromático saturado o insaturado compuesto de 8, 9 o 10 átomos de carbono, el término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros no aromático, saturado o insaturado o un sistema de anillos bicíclico de 9 o 10 miembros no aromático o parcialmente aromático saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos en el anillo monocíclico o el sistema de anillos bicíclico es un elemento diferente de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde

R^2 representa alquilo de C_1-C_6 lineal o alquilo de C_3-C_4 ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde

R^2 representa alquilo de C_1-C_6 lineal o alquilo de C_3-C_4 ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más F,

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: halógeno, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b , $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b , NO_2 , alquilo de C_1-C_4 (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); heterociclilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, oxo, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b , $C(O)R^b$, alquilo de C_1-C_4 (que está opcionalmente sustituido por uno o más F); arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, en donde dicho arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógenos, OH, CN, NR^aR^a , OR^b , SR^b , $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b , OSO_2R^b , NO_2 , $C(O)R^b$, alquilo de C_1-C_4 (que está opcionalmente sustituido por uno o más F);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde

R^1 representa H;

R^2 representa alquilo de C_2 ;

L está situado en posición meta o para y representa $(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_i$, o $(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_i$;

n es un número entero de 0-1;

i es un número entero de 0-1;

p es 0;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: arilo monocíclico, alquilo de C_1-C_4 (que está opcionalmente sustituido por uno o más F), $NR^aC(O)OR^b$, OSO_2R^b ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde

R^1 representa H;

R^2 representa alquilo de C_2 ;

L está situado en posición meta o para y representa $(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_i$;

n es un número entero 1;

i es un número entero 0;

p es 0;

A representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes independientemente seleccionado de: arilo monocíclico, $NR^aC(O)OR^b$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 7 seleccionado de uno o más de los siguientes:

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propionico;

5

Ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propionico;

Ácido 3-{3-bencil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propionico;

10

Ácido 3-{3-bencil-4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-fenil}-2-etoxi-propionico;

Ácido 2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetoxi]-fenil}-propionico;

Ácido 3-{4-[2-(4-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-acetoxi]-3-metil-fenil}-2-etoxi-propionico;

15

Éster 4-metanosulfoniloxi-bencílico del ácido 4-(2-carboxi-2-etoxi-etil)-benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

25

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis, inflamación gástrica, enfermedad celiaca, apendicitis, colitis microscópica, proctitis distal o colitis indeterminada.

30

15. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un adyuvante, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable.