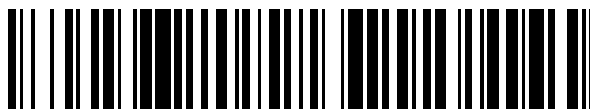


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 716**

51 Int. Cl.:

C07C 59/66	(2006.01)	C07C 317/22	(2006.01)
C07C 59/72	(2006.01)	C07D 207/325	(2006.01)
C07C 205/34	(2006.01)	C07D 215/22	(2006.01)
C07C 205/37	(2006.01)	C07D 249/04	(2006.01)
C07C 217/76	(2006.01)	C07D 277/24	(2006.01)
C07C 229/42	(2006.01)	C07D 277/64	(2006.01)
C07C 255/54	(2006.01)	C07D 307/83	(2006.01)
C07C 311/29	(2006.01)	C07D 491/048	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	A61K 31/195	(2006.01)
A61P 1/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2009** **E 09770128 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2289868**

54 Título: **Compuesto de ácido carboxílico**

30 Prioridad:

25.06.2008 JP 2008165756

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

31.10.2014

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

TODA, NARIHIRO;
YOSHIDA, MASAO;
TAKANO, RIEKO;
INOUE, MASAHIRO;
HONDA, TAKESHI;
MATSUMOTO, KOJI y
NAKASHIMA, RYUTARO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 516 716 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

Compuesto de ácido carboxílico

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto y a una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un efecto de disminución de la glucosa en sangre y similares.

Adicionalmente, la invención se refiere a un agente terapéutico y/o un agente preventivo para diabetes mellitus, hiperglucemia posprandial, alteración de la tolerancia a la glucosa, cetosis, acidosis, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, hiperlipidemia, disfunción sexual, enfermedad cutánea, enfermedad articular, osteopenia, arteriosclerosis, enfermedad trombótica, dispepsia, trastorno de aprendizaje de la memoria, obesidad, hipertensión, edema, resistencia a la insulina, diabetes mellitus inestable, lipoatrofia, alergia a la insulina, insulinoma, lipotoxicidad, hiperinsulinemia, cáncer, o similares (preferentemente, un agente terapéutico y/o un agente preventivo para diabetes mellitus) que contiene el compuesto mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

15 Además, la invención se refiere a una composición para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente que contiene el compuesto mencionado anteriormente como principio activo; o el uso del compuesto mencionado anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Técnica anterior

20 Los documentos de patente 1 a 3 divulgan un compuesto que tiene una subestructura que es parcialmente igual a la del compuesto de la invención y se ha descrito que es útil como agente terapéutico para la diabetes mellitus.

El compuesto divulgado en el documento patente 2 tiene una subestructura que es parcialmente la misma que la del compuesto de la invención, sin embargo, la estructura del compuesto divulgado en el documento patente 2 es completamente diferente de la del compuesto de la invención en cuanto a que un anillo ciclopropano es esencial en la posición á de un ácido carboxílico.

25 El compuesto divulgado en el documento patente 3 tiene una subestructura que es parcialmente la misma que la del compuesto de la invención, sin embargo, la estructura del compuesto divulgado en el documento patente 3 es completamente diferente de la del compuesto de la invención en cuanto a que el compuesto divulgado en el documento de patente 3 no tiene un grupo alcoxi en la posición á de un ácido carboxílico, que es esencial para el compuesto de la invención.

Documentos de la técnica anterior**Documentos de patente**

Documento de patente 1: WO 2006/011615 (correspondiente a la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° US 2008/319077)
Documento de patente 2: Documento WO 2005/051890
35 Documento de patente 3: WO 2005/086661 (correspondiente a la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° US 2007/142384)

Divulgación de la invención**Divulgación de los problemas que la invención ha de resolver**

40 Los presentes inventores han realizado extensos estudios y, como resultado, han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I) mencionada más adelante tiene, inesperadamente, una excelente actividad en la reducción de la glucosa y similares en base a su estructura química específica y, además, tiene excelentes propiedades físicas como preparación farmacéutica, tal como la estabilidad, y, por tanto, puede ser una sustancia farmacéutica que es segura y útil como agente preventivo o terapéutico para la hiperglucemia, la diabetes mellitus y afecciones patológicas o enfermedades asociadas con estas enfermedades y, por tanto, la invención se ha realizado
45 en base a estos hallazgos.

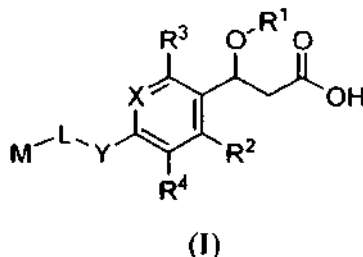
Es decir, la invención tiene un efecto reductor de la glucosa en sangre, un efecto potenciador de la secreción de insulina, y similares, y es útil como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad tal como la diabetes mellitus (diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, o similares), hiperglucemia posprandial, tolerancia a la glucosa alterada, cetosis, acidosis, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipolipoproteinemia de alta densidad, hiperlipidemia posprandial, o similares), disfunción sexual, enfermedad cutánea, enfermedad articular, osteopenia, arteriosclerosis, enfermedad trombótica, dispepsia, trastorno del aprendizaje de la memoria, obesidad, hipertensión, edema, resistencia a la insulina, diabetes mellitus inestable, lipoatrofia, alergia a la insulina, insulinoma, lipotoxicidad, hiperinsulinemia, o

cáncer, particularmente para una enfermedad tal como diabetes de tipo II o hiperglucemia posprandial.

Medios para resolver los problemas

La invención está dirigida a:

- (1) un compuesto representado por la fórmula general (I) siguiente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



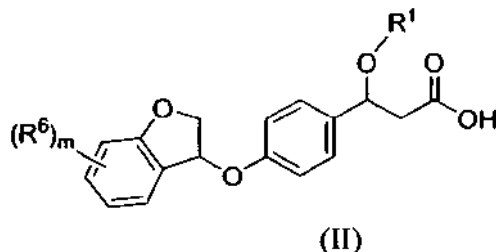
en la que X representa =C(R⁵)- o =N-; Y representa -O-; L representa un grupo alquileo C1-C3 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C3 o un grupo alquilo C1-C3, o un enlace; M representa un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo opcionalmente condensado con un grupo fenilo o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente α), o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α); R¹ representa un grupo etilo; R², R³, R⁴, y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno; y el grupo sustituyente α incluye un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo ariloxi C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo hidroxi, un grupo formilo, un grupo haloalquilo C1-C6, carbonilo, metoxiacetilo o acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxiamino C1-C6, un grupo formilamino, un grupo haloalquilo C1-C6, carbonilamino, metoxiacetilamino o acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino C1-C6 alifático opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10, un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6);

(2) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con el anterior (1), en el que X es =C(R⁵)-;

(3) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) o (2), en el que L es un enlace o un grupo alquileo C1-C3;

(4) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (3), en el que M es un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo opcionalmente condensado con un grupo fenilo y además opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente α);

(5) un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el anterior (1), en el que el compuesto está representado por la fórmula general (II) siguiente:



en la que R¹ representa un grupo etilo; m representa un número entero de uno cualquiera de 0 a 3; R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un

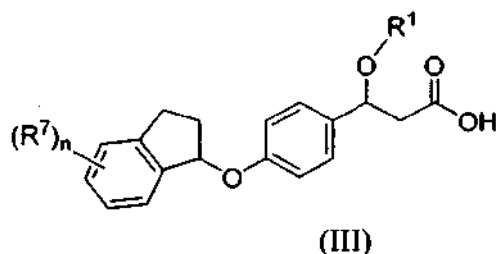
grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo ariloxi C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo hidroxil, un formilo, un grupo haloalquil C1-C6- carbonilo, un grupo metoxiacetilo o acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxiamino C1-C6, un formilamino, un grupo haloalquilo C1-C6 carbonilamino, metoxiacetilamino o acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10 o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6);

(6) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el anterior (5), en el que m es 1 o 2;

(7) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con los anteriores (5) o (6), en el que los R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo haloalcoxi C1-C6.

(8) el compuesto o farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con los anteriores (5) o (6), en el que los R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un grupo haloalquilo C1-C6 o un grupo haloalcoxi C1-C6;

(9) un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el anterior (1), en el que el compuesto está representado por la fórmula general (III) siguiente:



en la que R¹ representa un grupo etilo; n representa un número entero de uno cualquiera de 0 a 3; R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo ariloxi C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo hidroxil, un formilo, un grupo haloalquil C1-C6- carbonilo, un grupo metoxiacetilo o acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxiamino C1-C6, un formilamino, un grupo haloalquilo C1-C6 carbonilamino, metoxiacetilamino o acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10 o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6);

(10) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el anterior (9), en el que n es 1 o 2;

(11) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con los anteriores (9) o (10), en el que los R⁷ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6 o un grupo cicloalquilo C3-C10.

(12) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con los anteriores (9) o (10), en el que los R⁷ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi;

(14) ácido 3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico

(3S)-3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico, ácido

3-etoxi-3-{6-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il}propiónico, ácido

(3S)-3-etoxi-3-{6-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il}propiónico, ácido

3-etoxi-3-{4-[(2-metilbencil)oxi]fenil}propiónico, ácido 3-{4-[(4-ciano-1-naftil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico,

3-{4-[(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxipropiónico, ácido 3-{4-[(2,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxipropiónico, ácido

(3S)-3-etoxi-3-{4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil}propiónico, ácido

(3S)-3-{4-[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}-3-etoxipropiónico, ácido

(3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}propiónico, ácido

(3S)-3-{4-[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}-3-etoxipropiónico, o ácido

(3S)-3-etoxi-3-{4-[[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil}propiónico;

(15) ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}propiónico;

(16) ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil}propiónico;

(17) ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(3S)-7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]oxi}fenil}propiónico;

(18) ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-5-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}propiónico;

(19) ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}propiónico;

(20) ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}propiónico;

- (21) ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-{{(1R)-4-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}oxi}fenil)3etoxipropiónico;
- (22) ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-{{(3S)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}oxi}fenil)propiónico;
- (23) ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-{{(1R)-6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}oxi}fenil)propiónico;
- (24) ácido (3S)-3-(4-{{(1R)-4,6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}oxi}fenil)etoxipropiónico;
- 5 (25) ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-{{(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}oxi}fenil)propiónico;
- (26) ácido (3S)-3-(4-{{(1R)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}oxi}fenil)etoxipropiónico;
- (27) una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (14) a (26);
- (28) una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo
- 10 de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (26) como principio activo.
- (29) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como agente reductor de la glucosa en sangre;
- (30) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como potenciador de la secreción de insulina;
- 15 (31) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la diabetes mellitus;
- (31-1) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la diabetes de tipo II.
- (31-2) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como agente terapéutico para la
- 20 diabetes de tipo II.
- (32) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la hiperglucemia posprandial.
- (33) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (28) para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la tolerancia alterada a la glucosa, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía
- 25 diabética, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes inestable, la alergia a la insulina, el insulinooma o la hiperinsulinemia.
- (34) una composición farmacéutica de acuerdo con el (28) anterior para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la cetosis, acidosis, hiperlipidemia, disfunción sexual, enfermedad cutánea, enfermedad articular, osteopenia, arteriosclerosis, enfermedad trombótica, dispepsia, trastorno del aprendizaje de la memoria,
- 30 hipertensión edema, lipoatrofia, lipotoxicidad o cáncer;
- (35) uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (27) para la fabricación de un potenciador de la secreción de insulina o un agente reductor de la glucosa en sangre;
- (36) uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los
- 35 anteriores (1) a (27) para la fabricación de un agente preventivo o un agente terapéutico para una enfermedad seleccionada de diabetes mellitus, hiperglucemia posprandial, tolerancia alterada a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes inestable, alergia a la insulina, insulinooma, e hiperinsulinemia;
- (36-1) uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los
- 40 anteriores (1) a (27) para la fabricación de un agente preventivo o un agente terapéutico para una enfermedad seleccionada de diabetes mellitus e hiperglucemia posprandial; y
- (36-2) uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (27) para la fabricación de un agente preventivo o un agente terapéutico para la diabetes de tipo II.
- 45 En la invención, el "grupo alquilo C1-C3" hace referencia a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o n-propilo. En el caso del sustituyente del alquileo C1-C3 representado por L, el grupo alquilo C1-C3 es, preferentemente, un grupo metilo.
- En la invención, el "grupo alquilo C1-C6" hace referencia a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo mencionado anteriormente como ejemplo del "grupo alquilo C1-C3" o un grupo n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo,
- 50 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo. En el caso del sustituyente grupo á, el grupo alquilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y, lo más preferentemente, un grupo metilo. En el caso de R⁶ y R⁷, el grupo alquilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y, lo más preferentemente, un grupo etilo o un grupo metilo.
- 55 En la invención, el "grupo cicloalquilo C3-C10" hace referencia a un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 10 miembros y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En el caso de M, el grupo cicloalquilo C3-C10 es, preferentemente, un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros y, más preferentemente, un grupo ciclohexilo. EN el caso de M, el grupo cicloalquilo C3-C10 condensado con un grupo fenilo es, preferentemente, un grupo cicloalquilo C3-C7 condensado con un grupo fenilo y, más preferentemente, un
- 60 grupo 2, 3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulenilo. En el caso de R⁶, R⁷, y el grupo sustituyente α, el grupo cicloalquilo C3-C10 es, preferentemente, un grupo de hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros y, más preferentemente, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En la invención, el grupo "haloalquilo C1-C3" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C3" Está

sustituido por átomos de halógeno y puede ser, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo o 2,2-dibromoetilo. En el caso del sustituyente del alquilo C1-C3 representado por L, el grupo haloalquilo C1-C3 es, preferentemente, un grupo trifluorometilo.

5 En la invención, el "grupo haloalquilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está sustituido por átomo(s) de halógeno y puede ser, por ejemplo, un grupo mencionado anteriormente como ejemplo del "grupo haloalquilo C1-C3" o un grupo 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo haloalquilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo trifluorometilo o difluorometilo.

10 En la invención, el "grupo aminoalquilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" está sustituido por un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo aminometilo, aminoetilo, aminopropilo o aminobutilo. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo aminoalquilo C1-C6 es, preferentemente, aminometilo.

En la invención, el "grupo hidroxialquilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está sustituido por un grupo hidroxilo y puede ser, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo o hidroxihexilo. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo hidroxialquilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo hidroximetilo o un grupo 1-hidroxietilo.

En la invención, el grupo "alcoxi C1-C3" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C3" mencionado anteriormente está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi.

20 En la invención, el "grupo alcoxi C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo mencionado anteriormente como ejemplo del "grupo alcoxi C1-C3" o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como *n*-butoxi, isobutoxi, *s*-butoxi, terc-butoxi, *n*-pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, *n*-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi o 2, 3-dimetilbutoxi. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo alcoxi C1-C6 es, preferentemente, un grupo metoxi o etoxi.

En la invención, el "grupo haloalcoxi C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo haloalquilo C1-C6" mencionado anteriormente está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo trifluorometoxi, triclorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, fluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi o 2,2-dibromoetoxi. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo haloalcoxi C1-C6 es, preferentemente, un grupo trifluorometoxi o difluorometoxi.

En la invención, el "grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alcoxi C1-C6" mencionado anteriormente está unido al "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, *n*-propoximetilo, *n*-propoxietilo, isopropoximetilo, *n*-butoximetilo, isobutoximetilo, *s*-butoximetilo, terc-butoximetilo, *n*-pentoximetilo, isopentoximetilo, 2-metilbutoximetilo, neopentoximetilo, *n*-hexiloximetilo, 4-metilpentoximetilo, 3-metilpentoximetilo, 2-metilpentoximetilo, 3,3-dimetilbutoximetilo, 2,2-dimetilbutoximetilo o 1,1-dimetilbutoximetilo. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo metoximetilo.

En la invención, el "grupo alquiltio C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está unido a un átomo de azufre y puede ser, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio o *t*-butiltio. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo alquiltio C1-C6 es, preferentemente, un grupo metiltio.

En la invención, el "grupo alqueno C2-C6" hace referencia a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo.

En la invención, el "grupo alquino C2-C6" hace referencia a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-etil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 2-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 2-metil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo.

En la invención, el "grupo alqueno C1-C3" hace referencia a un grupo alqueno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, metileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etileno o propileno. En el caso de L, el grupo

alquileo C1-C3 es, preferentemente, metileno o etileno y, más preferentemente, metileno.

En la invención, el "grupo arilo C6-C10" hace referencia a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo, indenilo o naftilo. En el caso de M, R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo arilo C6-C10 es, preferentemente, un grupo fenilo.

- 5 En la invención, el "grupo ariloxi C6-C10" hace referencia a un grupo en el que el "grupo arilo C6-C10" mencionado anteriormente está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo feniloxi, indeniloxi o naftiloxi. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo ariloxi C6-C10 es, preferentemente, un grupo feniloxi.

En la invención, el "grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre" hace referencia a un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno y puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; o un grupo parcial o completamente reducido correspondiente a cualquiera de estos grupos heterocíclicos aromáticos, tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o tetrahidropiranilo. En el caso de M, el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros es, preferentemente, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; o un grupo parcial o completamente reducido correspondiente a cualquiera de estos grupos heterocíclicos aromáticos tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o tetrahidropiranilo, y es, más preferentemente, un grupo piridilo, pirimidilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tetrahidropiranilo.

En la invención, el "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno" hace referencia a un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno y, puede ser, por ejemplo, 2,5-dihidrofurano o 3,6-dihidro-2H-pirano.

En la invención, el "grupo alcóxicarbonilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alcóxi C1-C6" mencionado anteriormente está unido a un grupo carbonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentóxicarbonilo, isopentóxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentóxicarbonilo, n-hexilóxicarbonilo, 4-metilpentóxicarbonilo, 3-metilpentóxicarbonilo, 2-metilpentóxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo o 2,3-dimetilbutoxicarbonilo. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo alcóxicarbonilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo.

En la invención, el "grupo formilo, haloalquilcarbonilo C1-C6, metoxiacetilo, o acilo C1-C6 alifático" hace referencia a un grupo formilo, un grupo haloalquilcarbonilo C1-C6, un grupo metoxiacetilo o un grupo en el que un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 6 átomos de carbono está unido a un grupo carbonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo formilo o alquilcarbonilo tal como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butililo, isobutililo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo o isovalerilo; un grupo haloalquilcarbonilo tal como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, o trifluoroacetilo; un grupo metoxiacetilo; un grupo alquilcarbonilo insaturado tal como (E)-2-metil-2-butenóilo; o similares. En el caso de R⁶, R⁷, y el grupo sustituyente α es, preferentemente, un grupo formilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

En la invención, el "grupo alquilamino C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está unido a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, s-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, 2-metilbutilamino, neo-pentilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, isohexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metil-pentilamino, 1-metilpentilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino, 1,3-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino, o 2-etilbutilamino. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo alquilamino C1-C6 es, preferentemente, un grupo metilamino, un grupo etilamino o un grupo isopropilamino.

En la invención, el "grupo cicloalquilamino C3-C10" hace referencia a un grupo en el que el "grupo cicloalquilo C3-C10" mencionado anteriormente está unido a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, norbornilamino o adamantilamino. En el caso de R⁶, R⁷ y el grupo sustituyente α , el grupo ariloxi C3-C10 es, preferentemente, un grupo amino hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros.

En la invención, el grupo "dialquilamino C1-C6" hace referencia a un grupo en el que un grupo amino está sustituido con dos de los "grupos alquilo C1-C6" mencionados anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes y pueden ser, por ejemplo, un grupo N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-diisopropilamino,

N,N-di-*n*-butilamino, *N,N*-di-isobutilamino, *N,N*-di-*s*-butilamino, *N,N*-di-terc-butilamino, *N,N*-di-*n*-pentilamino, *N,N*-diisopentilamino, *N,N*-di-2-metilbutilamino, *N,N*-dineopentilamino, *N,N*-di-1-etilpropilamino, *N,N*-di-*n*-hexilamino, *N,N*-diisohexilamino, *N,N*-di-4-metilpentilamino, *N,N*-di-3-metilpentilamino, *N,N*-di-2-metilpentilamino, *N,N*-di-1-metilpentilamino, *N,N*-etilmetilamino, o *N,N*-isopropilmetilamino. En el caso de R^6 , R^7 y el grupo sustituyente α , el grupo dialquilamino C1-C6 es, preferentemente, un grupo dimetilamino o dietilamino.

En la invención, el "grupo alcoxi-amino C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alcoxi C1-C6" mencionado anteriormente está unido a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi-amino de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como metoxiamino, etoxiamino, *n*-propoxiamino, isopropoxiamino, *n*-butoxiamino, isobutoxiamino, *s*-butoxiamino, terc-butoxiamino, *n*-pentoxiamino, isopentoxiamino, 2-metilbutoxiamino, neopentoxiamino, *n*-hexiloxiamino, 4-metilpentoxiamino, 3-metilpentoxiamino, 2-metilpentoxiamino, 3,3-dimetilbutoxiamino, 2,2-dimetilbutoxiamino, 1,1-dimetilbutoxiamino, 1,2-dimetilbutoxiamino, 1,3-dimetilbutoxiamino o 2,3-dimetilbutoxiamino. En el caso de R^6 , R^7 y el grupo sustituyente α , el grupo alcoxi-amino C1-C6 es, preferentemente, un grupo metoxiamino, un grupo etoxiamino o un grupo *n*-propoxiamino.

En la invención, el "grupo formilamino, C1-C6 haloalquilcarbonilamino, metoxiacetilamino o acilamino C1-C6 alifático" hace referencia a un grupo en el que un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo metoximetilo o un átomo de hidrógeno está unido a un grupo carbonilamino, y puede ser, por ejemplo, un grupo formilamino; un grupo alquilcarbonilamino tal como un grupo acetilamino, propionilamino, butilamino, isobutilamino, pentanoilamino, pivaloilamino, valerilamino, o isovalerilamino; un grupo haloalquilcarbonilamino tal como cloroacetilamino, dicloroacetilamino, tricloroacetilamino, o trifluoroacetilamino; un grupo metoxiacetilamino; un grupo alquilcarbonilamino insaturado tal como (E)-2-metil-2-butenilamino; o similares. En el caso de R^6 , R^7 y el grupo sustituyente α , es, preferentemente, un grupo acetilamino.

En la invención, el "grupo alquilsulfonilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está unido a través de un grupo sulfonilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo metanosulfonilo, etanosulfonilo, *n*-propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, *n*-butanosulfonilo, isobutanesulfonilo, *s*-butanosulfonilo, terc-butanosulfonilo, *n*-pentanosulfonilo, pentanosulfonilo, iso-pentanosulfonilo, 2-metilbutanosulfonilo, neopentanosulfonilo, *n*-hexanosulfonilo, 4-metilpentanosulfonilo, 3-metilpentanosulfonilo, 2-metilpentanosulfonilo, 3,3-dimetilbutanosulfonilo, 2,2-dimetilbutanosulfonilo, 1,1-dimetilbutanosulfonilo, 1,2-dimetilbutanosulfonilo, 1,3-dimetilbutanosulfonilo o 2,3-dimetilbutanosulfonilo. En el caso de R^6 , R^7 y el grupo sustituyente α , el grupo alquilsulfonilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo alcanosulfonilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y, lo más preferentemente, un grupo metanosulfonilo.

En la invención, el "grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6" hace referencia a un grupo en el que el "grupo dialquilamino C1-C6" mencionado anteriormente está unido a través de un grupo sulfonilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo *N*, *N*-dimetilaminosulfonilo, *N*, *N*-dietilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-*n*-propilaminosulfonilo, *N*, *N*-diisopropilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-*n*-butilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-isobutilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-*s*-butilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-terc-butilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-*n*-pentilaminosulfonilo, *N*, *N*-diisopentilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-2-metilbutilaminosulfonilo, *N*, *N*-dineopentilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-1-etilpropilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-*n*-hexilaminosulfonilo, *N*, *N*-diisohexilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-4-metilpentilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-3-metilpentilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-2-metilpentilaminosulfonilo, *N*, *N*-di-1-metilpentilaminosulfonilo, *N*, *N*-etilmetilaminosulfonilo o *N*, *N*-isopropilmetilaminosulfonilo. En el caso de R^6 , R^7 y el grupo sustituyente α , el grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6 es, preferentemente, un grupo dimetilaminosulfonilo o dietilaminosulfonilo.

En la invención, e "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. En el caso de L , R^6 , R^7 , y el grupo sustituyente α , el átomo de halógeno es, preferentemente, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

En la invención, la "sal farmacológicamente aceptable" se refiere a una sal que se puede formar mediante la reacción con un ácido cuando el compuesto de la invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino, o mediante la reacción con una base cuando el compuesto de la invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo.

La sal derivada de un grupo básico puede ser, preferentemente, una sal de ácido inorgánico tal como una sal hidroháluro (tal como un hidrofúoruro, un hidrocloreuro, un hidrobromuro o un hidroyoduro), un nitrato, un perclorato, un sulfato o un fosfato; una sal de ácido orgánico tal como un alcanosulfonato inferior (tal como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, o un etanosulfonato), un arilsulfonato (tal como un bencenosulfonato o un *p*-toluenosulfonato), un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un oxalato o un maleato; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico o una sal de ácido aspártico. La sal es preferentemente una sal de hidroháluro o una sal de ácido inorgánico.

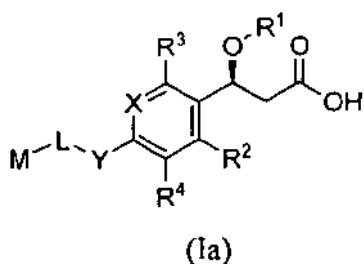
Por otro lado, la sal derivada de un grupo ácido puede ser, preferentemente, una sal metálica, tal como una sal de metal alcalino (tal como una sal sódica, una sal potásica, o una sal de litio), una sal de metal alcalinotérreo (tal como una sal de calcio o una sal de magnesio), una sal de aluminio o una sal de hierro; una sal de amina tal como una sal de amina inorgánica (tal como una sal de amonio) o una sal de amina orgánica (tal como una sal de *t*-octilamina, una sal de dibencilamina, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una sal de éster de alquilo de fenilglicina, una sal

etilendiamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de dicitlohexilamina, una sal de N, N'-dibenciletilendiamina, una sal de cloroprocaína, una sal de procaína, una sal de dietanolamina, una sal de N-bencilfenetilamina, una sal de piperazina, una sal de tetrametilamonio, o una sal tris (hidroximetil) aminometano; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico, o una sal de ácido aspártico.

Incidentalmente, el compuesto de ácido carboxílico que tiene la fórmula general (I) mencionada anteriormente puede tener diversos isómeros. En cuanto a la fórmula general (I) mencionada anteriormente, estos isómeros y mezclas racémicas y no racémicas de estos isómeros están todos representados por una sola fórmula. Por lo tanto, la invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en varias proporciones. Además, la invención también incluye compuestos marcados con cualquiera de los diversos radioisótopos [tritio (^3H), ^{125}I , carbono-14 (^{14}C), y similares] o no radioisótopos [deuterio (^2H) y similares].

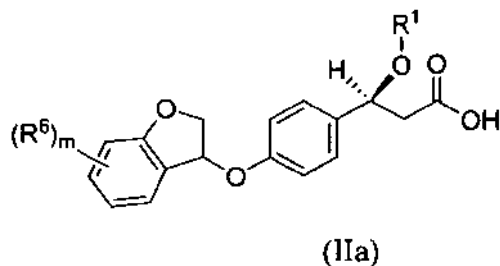
Además, en el caso en que los compuestos de ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general (I) anteriormente mencionados y sales de los mismos forman solvatos (por ejemplo, hidratos), la invención también incluye todos estos solvatos.

La fórmula general (I) anteriormente mencionada es, preferentemente, la fórmula general (II) anteriormente mencionada, la fórmula general (III) mencionada anteriormente, o la siguiente fórmula general (Ia).

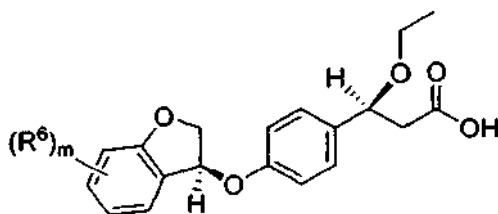


En esta fórmula, X, Y, L, M, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan las mismas definiciones que se han descrito en lo que antecede.

La fórmula general (II) mencionada anteriormente es, preferentemente, la siguiente fórmula general (IIa).



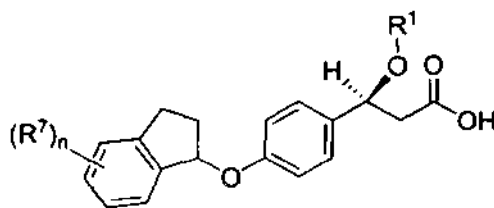
En esta fórmula, R^1 representa la misma definición que se ha descrito anteriormente: m representa un número entero de uno cualquiera de 0 a 3; R^6 puede ser igual o diferente y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con uno grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo arilo C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo hidroxi, un formilo o un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxiamino C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10 o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6). La fórmula general (II) mencionada anteriormente es, particularmente preferentemente, la siguiente fórmula general (IIb).



(IIb)

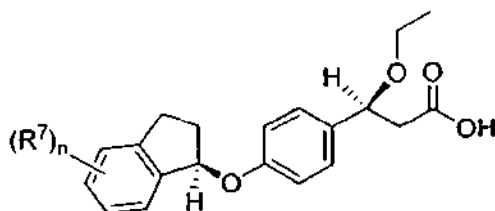
En esta fórmula, R^6 y m representan las mismas definiciones que se han descrito anteriormente.

La fórmula general (III) mencionada anteriormente es, preferentemente, la siguiente fórmula general (IIIa).



(IIIa)

- 5 En esta fórmula, R^1 representa la misma definición que se ha descrito anteriormente: n representa un número entero de uno cualquiera de 0 a 3; R^7 puede ser igual o diferente y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con uno grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo arilo C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo hidroxilo, un formilo o un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxiamino C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10 o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6). La fórmula general (III) mencionada anteriormente es, particularmente preferentemente, la siguiente fórmula general (IIIb).



(IIIb)

En esta fórmula, R^7 y n representan las mismas definiciones que se han descrito anteriormente.

X es preferentemente $=C(R^5)-$, y más preferentemente $=CH-$.

- 20 Y es $-O-$.

L es, preferentemente, un enlace o un grupo alquileo C1-C3, y, más preferentemente, un enlace.

- M es preferentemente un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo opcionalmente condensado con un grupo fenilo o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y además opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), más preferentemente un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo está opcionalmente condensado con un grupo fenilo y además opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α) o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), y

particularmente preferentemente un grupo 2,3-dihidroindenilo (estando el grupo 2,3-dihidroindenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α) o un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo (estando el grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α).

5 R^1 es un grupo etilo.

R^2 es un átomo de hidrógeno.

R^3 es un átomo de hidrógeno.

R^4 es un átomo de hidrógeno.

R^5 es un átomo de hidrógeno.

10 R^6 es preferentemente un grupo haloalquilo C1-C6 o un grupo haloalcoxi C1-C6 y, más preferentemente, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi.

R^7 es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6 o un grupo cicloalquilo C3-C10, y, más preferentemente, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, o un grupo trifluorometoxi.

15 m es preferentemente 1 o 2.

n es preferentemente 1 o 2.

En el caso en el que el grupo cicloalquilo C3-C10 representado por M está sustituido, el grupo sustituyente α es, preferentemente, un átomo de halógeno.

20 En el caso en el que el grupo cicloalquilo C3-C10 está condensado con un grupo fenilo representado por M, el grupo sustituyente α es, preferentemente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 y un grupo haloalquilo C1-C6.

En el caso en el que el grupo cicloalquilo C3-C10 condensado con un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre representado por M está sustituido, el grupo sustituyente α es, preferentemente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 y un grupo haloalquilo C1-C6.

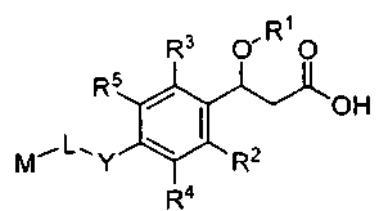
25 En el caso en el que el grupo arilo C6-C10 representado por M está sustituido, el grupo sustituyente α es, preferentemente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6 y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre.

30 En el caso en el que el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre representado por M está sustituido, el grupo sustituyente α es, preferentemente, un grupo alquilo C1-C6 y un grupo arilo C6-C10.

Ejemplos específicos del compuesto de ácido carboxílico que tiene la fórmula general (I) de la invención mencionada anteriormente incluyen los compuestos ilustrados a continuación. No obstante, la invención no se limita a los siguientes compuestos ilustrativos.

35 De este modo, en las Tabla 1 y Tabla 2 que figuran a continuación "Me" representa un grupo metilo; "Et" representa un grupo etilo; "nPr" representa un grupo propilo normal; "iPr" representa un grupo isopropilo; "cPr" representa un grupo ciclopropilo; "iBu" representa un grupo isobutilo; "tBu" representa un grupo butilo terciario; "cHex" representa un grupo ciclohexilo; "cPn" representa un grupo ciclopentilo; "MeO" representa un grupo metoxi; "EtO" representa un grupo etoxi; "Ph" representa un grupo fenilo; "Bn" representa un grupo bencilo; "Naph" representa un grupo naftilo; "Pyr" representa un grupo piridilo; "piperidinilo" representa un grupo piperidinilo; "pirazolilo" representa un grupo pirazolilo; "pirazinilo" representa un grupo pirazinilo; "tiazolilo" representa un grupo tiazolilo; "Bztiazolilo" representa un grupo benzotiazolilo; "1,2,3-triazolilo" representa un grupo 1,2,3-triazolilo; "quinolinilo" representa un grupo quinolinilo; "furanilo" representa un grupo furanilo; "Bzfuranilo" representa un grupo benzofuranilo; "pirrolilo" representa un grupo pirrolilo; "tienilo" representa un grupo tienilo; "CN" representa un grupo ciano; "NO₂" representa un grupo nitro; "CF₃" representa un grupo trifluorometilo; "CF₃O" representa un grupo trifluorometoxi; "3,4-di-Cl-Bn" representa un grupo 3,4-diclorobencilo; "tBuO-C (= O)" representa un grupo butoxicarbonilo terciario; "Ind" representa un grupo indenilo; "DHInd" representa un grupo 2,3-dihidroindenilo; "DHBzf" representa un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo; "DHoxazolilo" representa un grupo 4,5-dihidrooxazolilo; "THNaph" representa un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; "THannul" representa un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulenilo; y "DHcPentaPiridilo" representa un

50 6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] grupo piridilo.



(I-A)

[Tabla 1]

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-1	O	Ph-	Et	H	H	H	H
1-2	O	4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-3	O	2-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-4	O	3-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-5	O	4-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-6	O	3-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-7	O	2-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-12	O	2,4-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-13	O	3,4-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-14	O	2,3-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-15	O	3,5-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-16	O	2,5-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-17	O	2,6-di-Cl-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-18	O	2-Br-4-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-19	O	3-Cl-6-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-20	O	3-F-6-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-21	O	2-Cl-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-22	O	2-Cl-5-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-23	O	2-Br-5-F-Ph-	Et	H	H	H	H
1-26	O	2-Cl-4-F-Ph-	Et	H	H	H	H
1-27	O	3-Cl-5-F-Ph-	Et	H	H	H	H
1-28	O	2-F-5-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-29	O	2,4-di-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-30	O	2-Br-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-31	O	2,4-di-Cl-3,5-di-Me-Ph-	Et	H	H	H	H
1-32	O	2,4,5-tri-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-34	O	4-CF ₃ -Ph-CF ₂ -	Et	H	H	H	H
1-35	O	3-Cl-Ph-C(Me)H-	Et	H	H	H	H
1-36	O	4-CF ₃ -Ph-C(Me)H-	Et	H	H	H	H
1-37	O	4-Cl-Ph-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-38	O	2-Me-Ph-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-39	O	3,4-di-Cl-Ph-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-40	O	3,4-di-Cl-Ph-(CH ₂) ₃ -	Et	H	H	H	H

(continuación)

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-41	O	4-Cl-Ph-C(CF ₃)H-	Et	H	H	H	H
1-42	O	3- ¹ PrO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-43	O	3-NO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-44	O	4-NO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-45	O	3-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-46	O	4-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-47	O	2-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-48	O	4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-49	O	3-CN-Bn-	Et	H	H	H	H
1-50	O	3-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-51	O	3-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-52	O	4-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-55	O	4-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-56	O	2-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-57	O	2-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-58	O	3-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-59	O	4-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-60	O	3-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-61	O	2-N(Me ₂)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-62	O	4-N (Me ₂)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-63	O	2-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-64	O	3-N(Me ₂)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-65	O	3-N(Me ₂)SO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-66	O	3-MeSO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-67	O	2-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-78	O	3,5-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-79	O	2,3-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-80	O	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-85	O	2-Cl-3-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-86	O	3-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-88	O	3,5-di-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-89	O	2-Br-5-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-90	O	3-MeO-2-Me-Bn-	Et	H	H	H	H

(continuación)

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-91	O	2-MeO-3-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-92	O	3-Cl-6-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-93	O	4-Cl-6-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-94	O	3,5-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-95	O	4-F-6-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-96	O	2-Cl-3-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-97	O	2,4-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-98	O	2-Cl-5-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-99	O	3-F-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-100	O	4-CF ₃ -5- ¹ PrO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-101	O	4-Cl-5-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-102	O	3-Cl-5-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-103	O	4-Cl-5-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-104	O	4-CHF ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-106	O	4-F-6-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-107	O	4-CF ₃ -6-Ph-Bn-	Et	H	H	H	H
1-108	O	2,3-di-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-109	O	3,4-di-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-111	O	4-MeSO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-112	O	3-NH ₂ -4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-113	O	3-CFg(C=O)NH-4-CFg-Bn-	Et	H	H	H	H
1-116	O	3-NH(Me)-4-CFg-Bn-	Et	H	H	H	H
1-117	O	4-F-5-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-118	O	3,4-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-119	O	3,5-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-120	O	3-Cl-4-CFg-Bn-	Et	H	H	H	H
1-121	O	2-F-3-CFg-Bn-	Et	H	H	H	H
1-122	O	3-Cl-4-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-123	O	4-Cl-5-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-124	O	3-F-2-CFg-Bn-	Et	H	H	H	H
1-125	O	2,4-di-Cl-5-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-126	O	2-Cl-3-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-127	O	2,4,5-tri-F-Bn-	Et	H	H	H	H

ES 2 516 716 T3

(continuación)

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-128	O	3-Cl-4-CFgO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-129	O	2,3-di-F-4-CFg-Bn-	Et	H	H	H	H
1-130	O	3-F-4-CFgO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-131	O	4-F-5-CF3O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-132	O	4-Cl-6-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-133	O	3-Cl-2-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-134	O	4-Cl-6-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-135	O	3-Cl-6-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-140	O	3-(2-Me)Pir-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-141	O	3-(6-CF ₃)Pir-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-142	O	2-(5-CF ₃)Pir-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-143	O	2-(6-Me)Pir-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-144	O	2-(3-Cl-5-CFg)Pir-	Et	H	H	H	H
1-145	O	2-(6-Me)Pir-	Et	H	H	H	H
1-146	O	3-(1-Ph)piperidinil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-147	O	4-(1-Ph)piperidinil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-148	O	4-(1- ^t BuO-C(=O)-piperidinil)-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-149	O	2-pirazinil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-150	O	5-(1,3-di-Me)-pirazolil-	Et	H	H	H	H
1-151	O	1-(4-CN)Naph-	Et	H	H	H	H
1-152	O	4-(1-F-Naph)-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-153	O	4-Cl-Naph-	Et	H	H	H	H
1-154	O	1-(4-CF ₃)Naph-	Et	H	H	H	H
1-155	O	4-(2-Ph)DHoxazolil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-156	O	2-(5-CF ₃)tienil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-157	O	6-(1,1,4,4-tetra-Me) TNaph-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-158	O	1-TNaph-	Et	H	H	H	H
1-159	O	1-(5-CF ₃)TNaph-	Et	H	H	H	H
1-160	O	4-(8-CF ₃)quinolinil-	Et	H	H	H	H
1-161	O	4-(7-Cl)quinolinil-	Et	H	H	H	H
1-162	O	4-(2-Me)quinolinil-	Et	H	H	H	H
1-163	O	5-(2-(4-CF ₃)Ph-4-Me) Tiazolil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-164	O	2-Bztiazolil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H

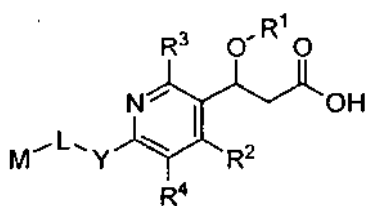
ES 2 516 716 T3

(continuación)

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-165	O	4-(2-Ph-5-Me-1,2,3-triazolil)-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-167	O	2-(4-CF ₃)tiazolil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-168	O	2-(5-CF ₃)furanil-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-169	O	3-DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-170	O	3-(7-CF ₃)DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-171	O	3-(7-CF ₃)Bz-furanil-	Et	H	H	H	H
1-172	O	⁶ Hex-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-173	O	⁶ Hex-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-174	O	4-CF ₃ - ⁶ Hex-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-176	O	1-(4-CF ₃)Ind-	Et	H	H	H	H
1-177	O	1-DHInd-	Et	H	H	H	H
1-178	O	2-DHInd-	Et	H	H	H	H
1-179	O	1-(5-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-180	O	1-(6-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-181	O	1-(4-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-182	O	1-(4,6-di-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-183	O	1-(4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-184	O	1-(6-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-185	O	1-(5-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-186	O	1-(3,3-di-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-187	O	1-(4-Et)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-188	O	1-(4- ⁿ Pr)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-189	O	1-(4- ⁱ Pr)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-190	O	1-(4- ⁶ Pr)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-191	O	1-(4- ⁶ Hex)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-192	O	1-(5-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-193	O	1-(6-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-194	O	1-(4-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-195	O	1-(4-Cl-5-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-196	O	1-(4-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-197	O	1-(5-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-198	O	1-(6-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-199	O	1-(7-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H

(continuación)

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-200	O	1-(4-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-201	O	1-(4,6-di-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-202	O	1-(4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-203	O	1-(6-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-205	O	5-(1-CF ₃)Tannul-	Et	H	H	H	H
1-206	O	5-(1-Cl)Tannul-	Et	H	H	H	H
1-207	O	7-(4-CF ₃)DH ⁶ PentaPiridil-	Et	H	H	H	H
1-208	O	3-(7-CF ₃ O)DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-209	O	3-(7-Et)DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-210	O	1-(5-F-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-211	O	1-(4-CHF ₂)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-212	O	1-(6-F-4-CF ₃) DHInd-	Et	H	H	H	H
1-213	O	1-(4,6-di-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-214	O	1-(4-CF ₃ O)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-215	O	1-(6-Me-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-216	O	1-(6-F-3-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-217	O	1-(5-Me-4-CF ₃)DH Ind-	Et	H	H	H	H
1-218	O	1-(5-Cl-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-219	O	1-(4-CF ₃ -6-OH)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-220	O	1-(2-F-4-CF ₃) DHInd-	Et	H	H	H	H
1-221	O	1-(6-MeO-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-222	O	1-(5-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-223	O	1-(7-Me-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-224	O	1-(6-Cl-4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-225	O	1-(5-F-4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-226	O	1-(5-Cl-4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H



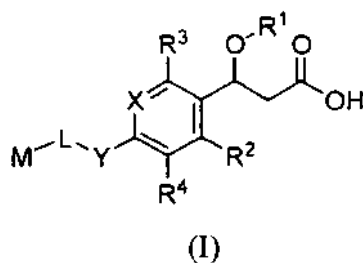
(I-B)

[Tabla 2]

Nº	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-1	O	2-Me-Bn-	Et	H	H	H
2-2	O	2-MeO-Bn-	Et	H	H	H
2-3	O	3-MeO-Bn-	Et	H	H	H
2-4	O	3-PhO-Bn-	Et	H	H	H
2-5	O	4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H
2-15	O	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H
2-16	O	1-DHInd-	Et	H	H	H
2-17	O	1-(4-Cl)DHInd-	Et	H	H	H
2-18	O	1-(4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H
2-19	O	2-furanil-CH ₂ -	Et	H	H	H
2-20	O	3-furanil-CH ₂ -	Et	H	H	H

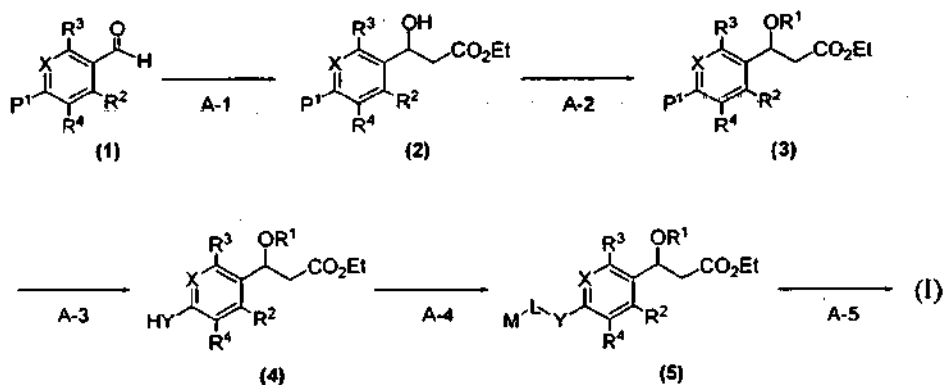
En las tablas anteriores, un compuesto preferido es 1-15, 1-16, 1-48, 1-67, 1-80, 1-151, 1-170, 1-183, 1-187, 1-190, 1-200, 1-202, 1-208, 1-210, 1-211, 1-212, 1-213, 1-214 o 2-5, un compuesto más preferido es 1-170, 1-183, 1-187, 1-190, 1-202, 1-208, 1-210, 1-211, 1-212, 1-213 o 1-214, y un compuesto particularmente preferido es 1-170, 1-183, de 1-202, 1-208, 1-212 o 1-214.

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) de la invención puede producirse mediante, por ejemplo, el uso de un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

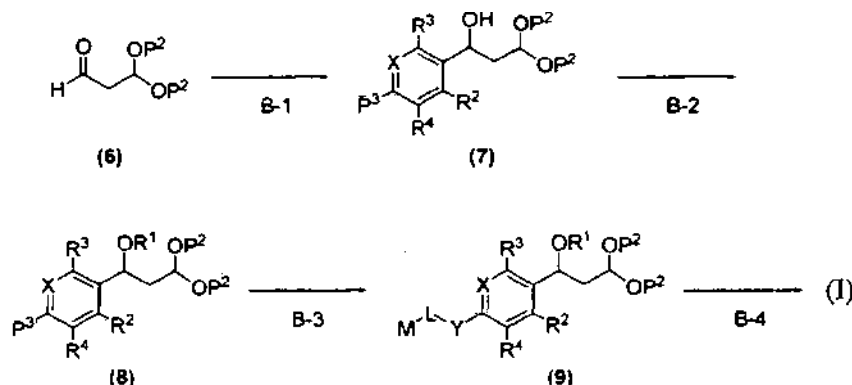


- 10 En la fórmula mencionada anteriormente y la siguiente descripción, X, Y, L, M, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan las mismas definiciones que se han descrito en lo que antecede.

Procedimiento A



Procedimiento B



En los procedimientos mencionados anteriormente y la siguiente descripción, P^1 representa un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo hidroxilo que puede estar protegido por un grupo sililo; P^2 representa un grupo alquilo C1-C6; y P^3 representa un átomo de halógeno.

En los procedimientos mencionados anteriormente y la siguiente descripción, el "grupo sililo", que protege un grupo hidroxilo en la definición de P^1 no está particularmente limitado siempre y cuando sea un grupo que se vaya a usar en el campo de la química orgánica sintética. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen varios grupos sililo que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo y se describen en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)" de Greene y Wuts (Wiley Interscience, EE.UU.).

Un procedimiento para fabricar el Compuesto (I) de la invención se puede seleccionar del procedimiento A y el procedimiento B mencionados en lo que antecede Procedimiento de acuerdo a un compuesto deseado.

A continuación en el presente documento se describirán los respectivos procedimientos.

(Procedimiento A)

(Procedimiento A-1)

Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación del compuesto (2) mediante la introducción de un sustituyente correspondiente en el compuesto (1) mediante una reacción aldólica con un éster de acetato.

El disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida en alguna medida. Sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter, y se prefieren éter dietílico, dimetoxietano o tetrahidrofurano.

Ejemplos del reactivo incluyen un reactivo de organolitio tal como un alquil-litio; un reactivo de Grignard tal como un haluro de alquilmagnesio; un reactivo orgánico de cinc tal como un alquilmagnesio; un reactivo de organoestaño tal como un alquilestaño; y un reactivo orgánico de silicio tal como un alquil-silano, y se prefiere un reactivo de organolitio, un reactivo de Grignard o un reactivo orgánico de silicio, y si es necesario, un ácido de Lewis, una sal metálica, o similares pueden coexistir con dicho reactivo.

El éster de acetato no está particularmente limitado siempre que sea un éster de alquilo de ácido acético, sin embargo, se prefiere el acetato de etilo.

La temperatura de reacción es de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, y, preferentemente, de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 12 horas y, preferentemente, de 0,5 horas a 3 horas.

(Procedimiento A-2)

Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación del Compuesto (3) mediante la introducción de un grupo alquilo en el grupo hidroxilo protegido en la posición α del ácido carboxílico del Compuesto (2).

El disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, y se prefiere un hidrocarburo aromático.

El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo que se vaya a usar para la alquilación de un grupo hidroxilo. Sin embargo, se prefiere un óxido metálico tal como óxido de plata (I) o un haluro de alquilo tal como

yoduro de etilo.

La temperatura de reacción es desde la temperatura ambiente a 150 °C y, preferentemente, de 50 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 24 horas y, preferentemente, de 0,5 horas a 12 horas.

(Procedimiento A-3)

- 5 Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación del Compuesto (4) mediante, en el caso en el que P¹ del Compuesto (3) es un grupo hidroxil protegido, la desprotección del grupo hidroxil, y en el caso en el que P¹ es un grupo nitró, mediante la reducción del grupo nitró para formar un grupo amino.

10 La desprotección de un grupo hidroxil puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química sintética orgánica, tal como el procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)" de Greene y Wuts (Wiley Interscience, EE.UU.).

La reducción de un grupo nitró a un grupo amino puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento de reducción bien conocido en el campo de la química orgánica sintética. Un procedimiento de reducción preferido es una reacción de hidrogenación realizada en presencia de un catalizador y de gas hidrógeno.

(Procedimiento A-4)

- 15 Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación del Compuesto (5) mediante la reacción de H-Y-(HO- o H₂N-) del Compuesto (4) con un grupo M-L en la que una posición de sustitución deseada se ha halogenado en un disolvente inerte en presencia de una base para introducir el grupo M-L en H-Y-.

El grupo M-L halogenado puede producirse mediante o de acuerdo con un procedimiento conocido.

20 El disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida en alguna medida. Sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol, éter de dimetilo; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, y hexametilfosforotriamida; y cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, isoforona, y ciclohexanona, y se prefieren acetona, dimetilformamida o tetrahidrofurano.

25 La base no está particularmente limitada siempre que no afecte a una porción distinta a la posición de sustitución en el Compuesto (4), y ejemplos de la misma incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; alcóxidos metálicos tales como metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, y t-butoxido potásico; aminas orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina, 4-(N, N-dimetilamino) piridina, N, N-dimetilanilina, N, N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0] nona-5-eno, 1,4-di-azabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] -7 undeceno (DBU); bases de metales orgánicos tales como butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA), y litio bis (trimetilsilil) amida; y combinaciones de cualquiera de las bases mencionadas anteriormente. Se prefiere un carbonato de metal.

35 La temperatura de reacción es desde la temperatura ambiente a 150 °C y, preferentemente, de temperatura ambiente a 100 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 24 horas y, preferentemente, de 1 hora a 12 horas.

Además, el procedimiento A-4 también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (4) con un alcohol correspondiente a M-L-OH en condiciones habituales de la reacción de Mitsunobu.

(Procedimiento A-5)

- 40 Este procedimiento es un procedimiento para fabricar el compuesto objetivo (I) y se lleva a cabo mediante hidrólisis del éster del ácido carboxílico del Compuesto (5).

El procedimiento para hidrolizar el éster se puede llevar a cabo generalmente mediante un procedimiento bien conocido en la técnica de la química orgánica sintética, tal como el procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)" de Greene y Wuts (Wiley Interscience, EE.UU.).

- 45 De este modo, en el caso en el que P¹ representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxil, la síntesis del compuesto objetivo (I) también se puede llevar a cabo sometiendo el Compuesto (1) al procedimiento A-4 antes del procedimiento A-1.

(Procedimiento B)

(Procedimiento B-1)

Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación de Compuesto (7) haciendo reaccionar el Compuesto (6) que puede prepararse de acuerdo con un procedimiento conocido con un grupo cíclico aromático halogenado en presencia de una base.

El grupo cíclico aromático halogenado puede producirse mediante o de acuerdo con un procedimiento conocido.

El disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida. Sin embargo, ejemplos preferidos de los mismos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter, y más preferidos son éter dietílico, dimetoxietano o tetrahidrofurano.

Ejemplos de la base que se va a usar incluyen bases de metales orgánicos tales como butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA), y litio bis (trimetilsilil) amida.

La temperatura de reacción es de -100 °C a 100 °C, y, preferentemente, de -78 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 12 horas y, preferentemente, de 0,5 horas a 3 horas.

(Procedimiento B-2)

Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación de Compuesto (8) mediante la introducción de un grupo R¹ en el grupo hidroxilo del compuesto (7).

Como reactivo, se utiliza un grupo R¹ halogenado que puede producirse mediante o de acuerdo con un procedimiento conocido.

El disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida en alguna medida. Sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol y éter de dimetilo; y amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, y hexametildifosforotriamida, y se prefieren dimetilformamida o tetrahidrofurano.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, y la base que se va a usar no está particularmente limitada siempre y cuando sea una base para su uso en una reacción habitual de alquilación. Sin embargo, ejemplos de las mismas incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato sódico, y carbonato potásico; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, se prefiere un hidróxido de metal alcalino.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C y, preferentemente, de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 24 horas y, preferentemente, de 1 hora a 12 horas.

(Procedimiento B-3)

Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación del Compuesto (9) sometiendo el Compuesto (8) y un alcohol correspondiente a M-L-OH a una reacción de sustitución nucleófila.

Como reactivo, se usa un alcohol que puede producirse mediante o de acuerdo con un procedimiento conocido.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, y la base que se va a usar no está particularmente limitada siempre y cuando sea una base para su uso en una reacción habitual de alquilación. Sin embargo, ejemplos de las mismas incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato sódico, y carbonato potásico; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, se prefiere un hidróxido de metal alcalino.

El disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida en alguna medida. Sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol y éter de dimetilo; y amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, y hexametildifosforotriamida, y se prefiere un éter.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C, y, preferentemente, de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 24 horas y, preferentemente, de 1 hora a 12 horas.

(Procedimiento B-4)

Este procedimiento es un procedimiento para la fabricación del compuesto objetivo (I) y se lleva a cabo desprotegiendo el grupo protector P¹ del aldehído del compuesto (9) en un disolvente inerte en presencia de un ácido y, después, oxidando el aldehído para formar un ácido carboxílico.

- 5 El disolvente que se va a usar y el tipo del ácido varían dependiendo del grupo protector, sin embargo, el procedimiento se puede llevar a cabo generalmente mediante un procedimiento bien conocido en la técnica de la química orgánica sintética, tal como el procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)" de Greene y Wuts (Wiley Interscience, EE.UU.).

- 10 El disolvente que se va a usar en la oxidación del aldehído no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida en alguna medida. Sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol éter dimetílico; alcoholes tales como metanol, etanol, t-butanol e isopropanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y se prefieren t-butanol, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos.

- 15 El reactivo que se va a usar en la reacción de oxidación no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo que se vaya a usar generalmente en una reacción de oxidación de un aldehído a un ácido carboxílico, sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen cloritos de metales tales como clorito sódico, y secuestrantes de cloro tales como 2-metil-2-butenol.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 60 °C, y, preferentemente, de 0 °C a la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0,5 horas a 24 horas y, preferentemente, de 0,5 horas a 6 horas.

- 20 Después de la terminación de las reacciones de los procedimientos respectivos mencionados anteriormente, el compuesto objetivo se obtiene a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento común. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza adecuadamente, o en el caso en el que contenga en ella materia insoluble, la materia insoluble se elimina mediante filtración y, a continuación, se añaden agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como acetato de etilo al filtrado, y la capa orgánica se lava con agua o similar. Después, la capa orgánica
25 que contiene el compuesto objetivo se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similares y, a continuación, el disolvente se elimina mediante destilación, de modo que se puede obtener el compuesto objetivo.

- Si es necesario, el compuesto objetivo obtenido se puede separar y purificar mediante un procedimiento habitual tal como recristalización o reprecipitación, o combinando apropiadamente un procedimiento de uso frecuente y habitual para la separación y la purificación de un compuesto orgánico, por ejemplo, un procedimiento que utiliza un adsorbente sintético, tal como cromatografía en columna de adsorción o cromatografía en columna de partición, un procedimiento
30 que utiliza cromatografía de intercambio iónico, o cromatografía de columna de fase normal e inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilada y la elución se realiza con un eluyente adecuado.

Además, si es necesario, la separación y purificación de compuestos ópticamente activos también puede llevarse a cabo utilizando una columna quiral.

- 35 El compuesto de ácido carboxílico que tiene la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la invención se administra en diversas formas. La vía de administración no está particularmente limitada y se determina según la forma de dosificación de varias preparaciones, la edad y el sexo de un paciente, otras afecciones, la gravedad de una enfermedad, y similares. Por ejemplo, en el caso de un comprimido, una pastilla, un polvo, un gránulo, un jarabe, un líquido, una suspensión, una emulsión, un gránulo, o una
40 cápsula, el compuesto se administra por vía oral. Además, en el caso de una inyección, el compuesto se administra por vía intravenosa por separado o en mezcla con una reposición de líquidos habitual, tal como glucosa o un aminoácido, y además, si es necesario, el compuesto se administra por vía intramuscular, intradérmica, subcutánea, o intraperitoneal por separado. En el caso de un supositorio, el compuesto se administra por vía rectal. La vía de administración es, preferentemente, la administración oral.

- 45 Estas diversas preparaciones pueden formularse de acuerdo con un procedimiento habitual usando un adyuvante farmacéutico conocido que puede usarse habitualmente en el campo conocido de las preparaciones farmacéuticas tal como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un solubilizante, un corrector o un agente de recubrimiento, así como un componente de base.

- 50 Cuando se conforma al compuesto en forma de comprimido se puede usar una amplia variedad de sustancias conocidas convencionalmente como vehículos en este campo y ejemplos de las mismas incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, jarabe de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico, y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, polvo de laminarano, hidrógeno carbonato
55 sódico, carbonato de calcio, un éster de ácido graso de sorbitán polioxiétileno, lauril sulfato sódico, monoglicérido estearílico, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y un

aceite hidrogenado; potenciadores de la absorción tales como una base de amonio cuaternario y lauril sulfato sódico; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, una sal estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. Además, si es necesario, el comprimido puede conformarse como un comprimido recubierto con una composición de recubrimiento habitual tal como un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto gelatina, un comprimido con recubrimiento entérico, un comprimido recubierto con película, un comprimido de doble capa o un comprimido de múltiples capas.

Cuando el compuesto se formula en una píldora, se puede usar una amplia variedad de sustancias conocidas convencionalmente como vehículos en este campo y ejemplos de los mismos incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, y talco; aglutinantes tales como polvo de goma arábica, polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminarano y agar.

Cuando el compuesto se formula en un supositorio se puede usar una amplia variedad de sustancias conocidas convencionalmente como vehículo en este campo puede utilizarse y ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, un alcohol superior, un éster de alcohol superior, gelatina y un glicérido semisintético.

Cuando el compuesto se formula en una inyección, se esteriliza un líquido o una suspensión y es, preferentemente, isotónico con la sangre. Cuando el compuesto se formula en un líquido, una emulsión o una suspensión se pueden usar cualquier sustancia utilizada como diluyente en este campo y ejemplos de las mismas incluyen agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y un éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno. En este caso, a la preparación farmacéutica se puede añadir cloruro sódico, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. Además, también se puede añadir a la preparación un agente solubilizante habitual, un tampón, un agente calmante, o similares.

Además, si es necesario, se puede añadir a la preparación un agente colorante, un conservante, un perfume, un sabor, un edulcorante, o similares, u otro producto farmacéutico.

La cantidad del compuesto ingrediente activo contenido en la preparación farmacéutica mencionada en lo que antecede no está particularmente limitada y se selecciona adecuadamente de un amplio intervalo, sin embargo, se prefiere ajustar la cantidad en un intervalo generalmente de 1 a 70% en peso, preferentemente de 1 a 30% en peso de la composición total.

La dosis del compuesto ingrediente activo varía dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el procedimiento de administración, la forma de dosificación, y similares, sin embargo, el compuesto se puede administrar a un adulto en una dosis diaria de generalmente 0,001 mg / kg (preferentemente 0,01 mg / kg, más preferentemente 0,1 mg / kg) como límite inferior y 200 mg / kg (preferentemente 20 mg / kg, más preferentemente 10 mg / kg) como límite superior una o varias veces.

El compuesto de la invención se puede usar en combinación con cualquiera de diversos agentes terapéuticos o preventivos para las enfermedades mencionadas anteriormente en las que se considera que la invención es eficaz. En el caso en el que el compuesto se usa en combinación con otro agente, estos pueden administrarse simultáneamente o por separado y de forma continua o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar de forma conjunta pueden formularse como una preparación combinada o como preparaciones separadas.

Ventaja de la invención

El compuesto de ácido carboxílico y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que son cada uno el compuesto de la invención tienen un efecto excelente de disminución de la glucosa en sangre, lo que potencia el efecto sobre la secreción de insulina, y similares, y son útiles como agente terapéutico o agente preventivo para diabetes mellitus (en particular, diabetes de tipo II), hiperglucemia posprandial, intolerancia alterada a la glucosa, cetosis, acidosis, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, hiperlipidemia, disfunción sexual, enfermedad de la piel, enfermedad de las articulaciones, osteopenia, arteriosclerosis, enfermedad trombótica, dispepsia, trastorno de aprendizaje de memoria, obesidad, hipertensión, edema, resistencia a la insulina, diabetes mellitus inestable, lipoatrofia, alergia a la insulina, insulinoma, lipotoxicidad, hiperinsulinemia, cáncer, o similares.

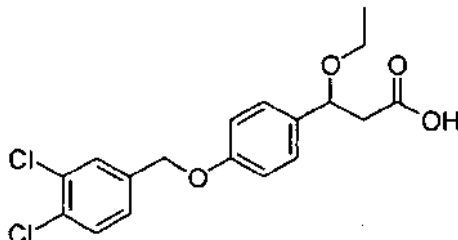
Adicionalmente, el compuesto de la invención tiene una baja proporción de unión a las proteínas en plasma y es menos probable que se metabolice en el cuerpo a través de una enzima tal como la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) o el citocromo P450 (CYP) y, por lo tanto, se considera que el compuesto presenta un efecto excelente y también tiene una característica de que el efecto es de larga duración. Además, el compuesto tiene baja toxicidad, y tiene una seguridad excelente y, por lo tanto, es extremadamente útil como producto farmacéutico.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación se describirá la invención con más detalle con referencia a los Ejemplos y similares, sin embargo, la invención no se limita a estos.

Ejemplos

<Ejemplo 1 > Ácido 3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-80)



(1A) 3-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi} fenil)-3-hidroxipropionato de etilo

- 5 El acetato de etilo (15 ml, 0,15 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml) y al mismo se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida tetrahidrofurano de litio (130 ml, 0,13 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 minutos. A continuación se añadió a la misma 4 - {[terc-butil (dimetil) silil] oxi}benzaldehído (18,2 g, 77,0 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (100 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 1 hora.
- 10 A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78 °C, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (24,9 g, cuantitativo).
- 15

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,18 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,65-2,79 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,08 (1H, dt, J = 3,2, 9,1 Hz), 6, 82 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(1B) 3-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi} fenil)-3-etoxipropionato de etilo

- 20 El 3- (4 - {[terc-butil (dimetil) silil] oxi} fenil) -3-hidroxipropionato de etilo (4,00 g, 12,3 mmol) producido en (1A) se disolvió en tolueno (100 ml) se añadió yoduro de etilo (4,92 ml, 61,5 mmol) y óxido de plata (I) (12,0 g, 61,5 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 30:70 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (3,06 g, rendimiento: 70 %).
- 25

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2, 54 (1H, dd, J = 5,1, 14,8 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,30-3,40 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8, 6 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(1C) 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de etilo

- 30 El 3-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi} fenil)-3-etoxipropionato de etilo (3,06 g, 8,68 mmol) producido en (1B) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y gota a gota se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio tetrahidrofurano (1,0 M, 13,0 ml, 13,0 mmol) y, después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado,
- 35 después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (2,11 g, rendimiento: 98 %).

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, t, J = 2,55 Hz), 2, 54 (1H, dd, J = 5,0, 14,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,29-3,41 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 5,0, 8,9 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8, 6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(1D) 3- {4 - [(3,4-diclorobencil) oxi] fenil} -3-etoxipropionato de etilo

- 45 El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de etilo (124 mg, 0,520 mmol) producido en (1C) se disolvió en acetona (5 ml), y se añadieron bromuro de 3,4-diclorobencilo (87 μl , 0 62 mmol) y carbonato potásico (108 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó

mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Después, este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (164 mg, rendimiento: 79 %).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 5,5, 15,3 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,30-3,41 (2H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 5,01 (2H, s), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,29 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz)

(1E) Ácido 3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-etoxi propiónico

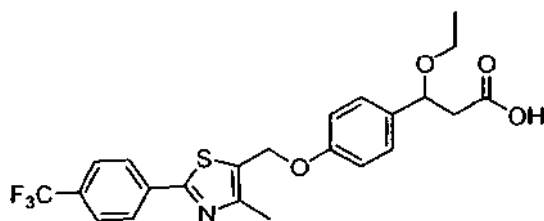
- 10 El 3- {4 - [(3,4-diclorobencil) oxi] fenil} -3-etoxipropionato de etilo (164 mg, 0,413 mmol) producido en (1D) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución uno normal (en lo sucesivo, 1 N) acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas

- 15 El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se lavó con hexano / acetato de etilo (5/1 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (121 mg, rendimiento: 79 %).

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 3,35-3,46 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,01 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,28 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz)

EM (ESI) m/z: 367 (M-H) $^-$

<Ejemplo 2> Ácido 3-etoxi-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluoro metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]propiónico (compuesto ilustrativo nº 1-163)



25

(2A) 3-etoxi-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluoro metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]propionato de etilo

- 30 El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (108 mg, 0,453 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y {4-metil-2-[4 (trifluorometil) fenil] -1,3-tiazol-5-il} metanol (124 mg, 0,453 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas.

- 35 Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (120 mg, rendimiento: 54 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,52 (3H, s), 2,55 (1H, dd, J = 4,9, 15,1 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 8,8, 15,1 Hz), 3,32-3,41 (2H, m), 4,11 a 4,16 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,9, 8,8 Hz), 5,19 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,3 Hz)

(2B) Ácido 3-etoxi-3-[4-({4-metil-2-[4-(trifluoro metil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metoxi)fenil]propiónico

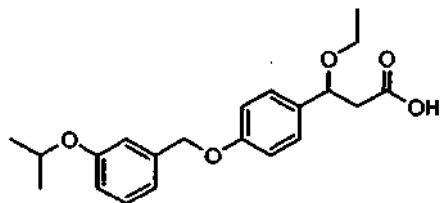
- 40 El 3-etoxi-3-[4 - ({4-metil-2-[4 (trifluoro metil) fenil] -1,3-tiazol-5-il} metoxi) fenil] propionato de etilo (120 mg, 0,243 mmol) producido en (2A) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) se añadió a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

- 45 El disolvente se separó de la solución de reacción mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el

disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se lavó con hexano / acetato de etilo (5/1 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (50 mg, rendimiento: 44 %).

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,52 (3H, s), 2,63 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,38-3,46 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,20 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,2 Hz).
EM (ESI) m/z: 464 (M-H)⁻

<Ejemplo 3 > Ácido 3-etoxi-3-{4-[(3-isopropiloxibencil)oxi]fenil}-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-42)



10 (3A) 3-etoxi-3-{4 - [(3-isopropiloxibencil) oxi] fenil} propionato de etilo

El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y alcohol 3-isopropiloxibencílico (118 mg, 0,453 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2ml) y trifenilfosfina (165 mg, 0,629 mmol) y se añadió una solución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 290 μl , 0,640 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas.

15 El disolvente en la solución e reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo= 100: 0 a 95: 5 (v/v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (115 mg, 71%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 5,1, 15,2 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,26-3,39 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,54 (1H, h, J = 6,3 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 5,00 (2H, s), 6,82 (1H, m), 6,90-6,97 (4H, m), 7,21-7,28 (3H, m)

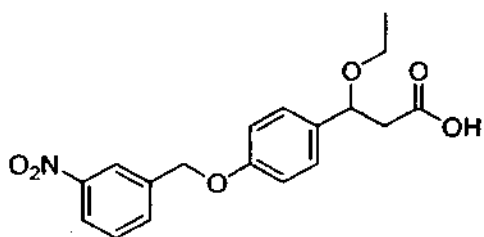
(3B) Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(3-isopropiloxibencil) oxi] fenil} propiónico

25 El 3-etoxi-3-{4-[(3-isopropiloxibencil)oxi] fenil}propionato de etilo (115 mg, 0,298 mmol) producido en (3A) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) y al mismo se añadió etanol (1 ml) y una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas

30 A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80: 20 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (102 mg, 96%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,18 a 1,22 (3H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 4,4, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 3,35-3,48 (2H, m), 4,59 (1H, h, J = 6,3 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 4,4, 9,8 Hz), 5,05 (2H, s), 6,88 (1H, m), 6,97-7,02 (4H, m), 7,26 a 7,33 (3H, m)

35 **<Ejemplo 4 > Ácido 3-etoxi-3-{4-[(3-nitrobencil)oxi]fenil}-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-43)**



(4A) 3-etoxi-3-{4 - [(3-nitrobenzil) oxi] fenil} propionato de etilo

El 3-etoxi-3-(4 - hidroxifenil)propionato de etilo (200 mg, 0,839 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y el alcohol 3-nitrobenílico (200 mg, 0 926 mmol) se disolvieron en acetona (4 ml) y se añadió carbonato potásico (136 mg, 0,984 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Después, al residuo resultante se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color amarillo claro (278 mg, 89%).

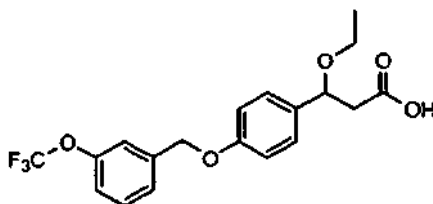
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 5,4, 15,1 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 8,8, 15,1 Hz), 3,33-3,44 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 5,18 (2H, s), 6,99 (2H d, J = 8,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,8, 8,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,35 (1H, s)

(4B) Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(3-nitrobenzil) oxi] fenil} propiónico

El 3-etoxi-3-{4-[(3-nitrobenzil)oxi] fenil}propionato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) producido en (4A) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) y al mismo se añadió etanol (1 ml) y una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80: 20 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido de color amarillo claro (30 mg, 70 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 9,4, 16,0 Hz), 3,31-3,44 (2H, m), 4,65 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,12 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,29 (1H, s)

<Ejemplo 5 > Ácido 3-etoxi-3-(4-{[3-(trifluorometoxi)benzil]oxi}fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-45)

(5A) 3-etoxi-3-(4-{[3-(trifluorometoxi) benzil]oxi}fenil)propionato de etilo

El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y alcohol 3-trifluorometoxibencílico (123 mg, 0,640 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2ml) y trifetilfosfina (165 mg, 0,629 mmol) y se añadió una solución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 290 μl , 0,638 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente en la solución de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (124 mg, rendimiento: 100%).

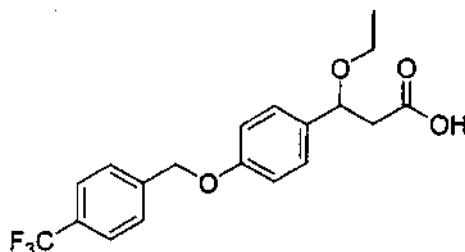
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 5,1, 14,9 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 9,0, 14,9 Hz), 3,27-3,40 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 5,05 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, m), 7,24 a 7,31 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz)

(5B) Ácido 3-etoxi-3-(4-[[3-(trifluorometoxi) bencil]oxi]fenil)propiónico

El metoxi-3-(4 - [[3 (trifluorometoxi) bencil] oxi] fenil) propionato de etilo (75 mg, 0,18 mmol) producido en (5A) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (60 mg, 86 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,31-3,44 (2H, m), 4,67 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,06 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz)

<Ejemplo 7 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-48)



(7A) 3-etoxi-3-(4-[[4-(trifluorometil) bencil]oxi]fenil)propionato de etilo

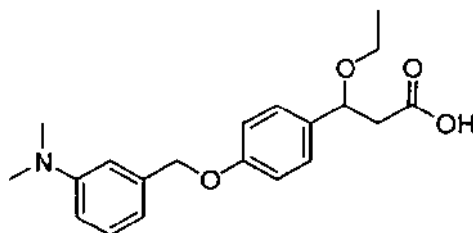
El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y [4-(trifluorometil)fenil] metanol (111 mg, 0,630 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (125 mg, rendimiento: 75 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 5,5, 15,3 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,31-3,39 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 5,1, 8,6 Hz), 5,02 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (3H, t, J = 4,3 Hz), 7,36 (3H, s)

(7B) Ácido 3-etoxi-3-(4-[[4-(trifluorometil) bencil]oxi]fenil)propiónico

El 3-etoxi-3-(4 - [[4-(trifluorometil) bencil] oxi] fenil) propionato de etilo (125 mg, 0,315 mmol) producido en (7A) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 3 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se separó de la solución de reacción mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (103 mg, rendimiento: 78 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,7, 15,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,3, 15,6 Hz), 3,33-3,43 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4, 3, 9,4 Hz), 5,12 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 8 > Ácido 3-(4-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-64)**(8A) 3- (4-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropionato de etilo**

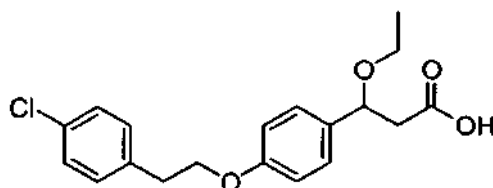
El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y [3-(dimetilamino)fenil] metanol (95 mg, 0,630 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 µl, 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (119 mg, rendimiento: 76 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 5,1, 14,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 9,0, 15, 3 Hz), 2,96 (6H, s), 3,30-3,34 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 5,1, 9,4 Hz), 5,01 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23-7,26 (3H, m).

(8B) Ácido 3- (4-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico

El 3 (4 - [[3 (dimetilamino) bencil] oxi] fenil) -3-etoxipropionato de etilo (119 mg, 0,320 mmol) producido en (8A) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 3 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100 : 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (58 mg, rendimiento: 53 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 2,95 (6H, s), 3,33-3,42 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,3, 9,0 Hz), 5,01 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,77 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22-7,26 (3H, m)

<Ejemplo 9 > Ácido 3-[4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil]-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-37)**(9A) 3 {4 [2 (4-clorofenil) etoxi] fenil} -3-etoxipropionato de etilo**

El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y 2 (4-clorofenil) etanol (99 mg, 0,630 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 µl, 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa de color amarillo (151 mg, rendimiento: 95 %).

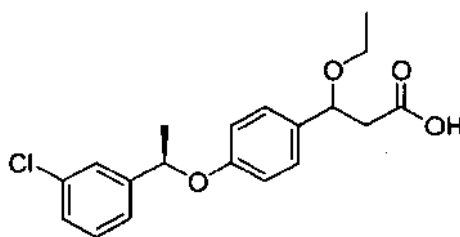
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 5,0, 15,2 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,30-3,38 (2H, m), 4,14 (4H, t, J = 7,3 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 5,0, 8,9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(9B) Ácido 3 {4 [2 (4-clorofenil) etoxi] fenil}-3-etoxi propiónico

El 3-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}-3-etoxipropionato de etilo (151 mg, 0,400 mmol) producido en (9A) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 70:30 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (131 mg, rendimiento del 94%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,35-3,44 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 10 > Ácido 3-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etoxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-35)



(10A) 3 {4 [(1R)-1 (3-clorofenil) etoxi] fenil} -3-etoxipropionato de etilo

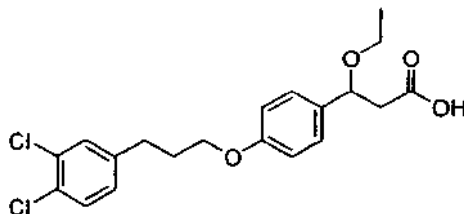
El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y (1S)-1-(3-clorofenil)etanol (99 mg, 0,630 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y trifetilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 95:5 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo (142 mg, rendimiento: 90 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,21 (3H, td, J = 4,6, 7,3 Hz), 1,61 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 5,0, 15,2 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 8,9, 14,4 Hz), 3,27-3,37 (2H, m), 4,11 (2H, cd, J = 2,8, 7,1 Hz), 4,62-4,66 (1H, m), 5,25 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,30 (3H, m), 7,37 (1H, s)

(10B) Ácido 3 {4 [(1R)-1 (3-clorofenil) etoxi] fenil} -3-etoxipropiónico

El 3-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etoxi]fenil}-3-etoxipropionato de etilo (142 mg, 0,377 mmol) producido en (10A) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (4 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 70:30 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (130 mg, rendimiento: 100 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,61 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 4,3, 16,1 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,32-3,41 (2H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 5,25 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,30 (3H, m), 7,37 (1H, s)

<Ejemplo 11 > Ácido 3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-40)**(11A) 3-(3,4-diclorofenil)propanol**

El ácido (2E)-3-(3,4 diclorofenil) acrílico (800 mg, 3,69 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió a la misma añadió hidruro de litio y aluminio (280 mg, 7,38 mmol) y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 8 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color amarillo (229 mg, rendimiento: 30 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,31 (1H, s ancho), 1,83-1,90 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz)

(11B) 3 {4 [3 (3,4-diclorofenil) propoxi] fenil} -3-etoxipropionato de etilo

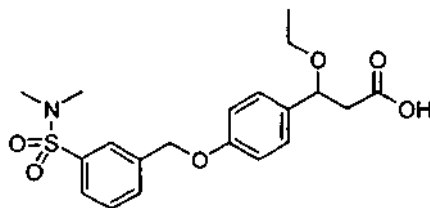
El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y 3-(3,4-diclorofenil)propanol (129 mg, 0,630 mmol) sintetizado en (11^a) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y trietilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (130 mg, rendimiento: 73 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,3-2,10 (2H, m), 2,56 (1H, dd, J = 5,1, 15,2 Hz), 2,76-2,83 (3H, m), 3,29-3,41 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 4,1, 9,0 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,2 Hz)

(11C) Ácido 3 {4 [3-(3,4-diclorofenil) propoxi] fenil}-3-etoxi propiónico

El 3-{4-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]fenil}-3-etoxipropionato de etilo (130 mg, 0,306 mmol) producido en (11B) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo= 100:0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (70 mg, rendimiento: 58 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,06-2,11 (2H, m), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,8, 16 Hz), 3,34-3,45 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 3,9, 9,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz)

<Ejemplo 12 > Ácido 3-[4-((3-[(dimetilamino)sulfonyl]bencil)oxi)fenil]-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-65)

(12A) *N*, *N*-3-trimetilbencenosulfonamida

- 5 El cloruro de 3-metilsulfonylo (600 mg, 3,15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadieron una solución 2M en tetrahidrofurano de dimetilamina (2,36 ml, 4,73 mmol) y piridina (3 ml) y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (565 mg, rendimiento: 90 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,45 (3H, s), 2,71 (6H, s), 7,40-7,45 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m)

- 15 (12B) 3 (bromometil) *N*, *N*-dimetilbencenosulfonamida

- La *N*, *N*-3-trimetilbencenosulfonamida (560 mg, 2,81 mmol) sintetizada en (12A), *N*-bromosuccinimida (500 mg, 2,81 mmol), y á, á-azobisisobutironitrilo (23 mg, 0,141 mmol) se disolvieron en tetracloruro de carbono (50 ml), y la solución resultante se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Después de elevar la temperatura de la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y la materia orgánica se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de carbonato sódico, y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (270 mg, rendimiento: 35 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,73 (6H, s), 4,53 (2H, s), 7,54 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, s)

(12C) 3- [4 - ((3 - [(dimetilamino) sulfonyl] bencil) oxi) fenil] -3-etoxipropionato de etilo

- 30 El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de etilo (130 mg, 0,546 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) se disolvió en acetona (6 ml) y se añadieron 3 (bromometil)-*N*, *N*-dimetilbencenosulfonamida (182 mg, 0,655 mmol) producida en (12B) y carbonato potásico (113 mg, 0,819 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (154 mg, rendimiento: 65 %).

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,70 (6H, s), 2,80 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,31-3,39 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 5,14 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, s)

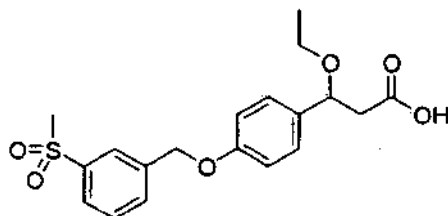
(12D) 3- [4 - ((3 - [(dimetilamino) sulfonyl] bencil) oxi) fenil] -3-etoxipropionato de etilo

- 45 El 3-[4-((3-[(dimetilamino)sulfonyl]bencil)oxi)fenil]-3-etoxipropionato de etilo (150 mg, 0,344 mmol) producido en (12C) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual

se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (126 mg, rendimiento: 90 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 4,7, 15,6 Hz), 2,67 (6H, s), 2,83 (1H, dd, J = 4,3, 9,0 Hz), 3,32-3,39 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,7, 9,4 Hz), 5,13 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, s)

5 **<Ejemplo 13 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[3-(metilsulfonyl)benzyl]oxy]fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-66)**



(13A) [3 (metilsulfonyl) fenil] metanol

10 El ácido 3-(metilsulfonyl)benzoico (540 mg, 2,70 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió a la misma añadió hidruro de litio y aluminio (102 mg, 2,70 mmol) y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (257 mg, rendimiento: 51 %).

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,26 (1H, s ancho), 3,06 (3H, s), 4,81 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, s)

(13B) 3-etoxi-3-(4-[[3-(metilsulfonyl) benzil]oxy]fenil)propionato de etilo

20 El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) y [3-metilsulfonyl]fenil] metanol (117 mg, 0,630 mmol) producido en (13A) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y trifetilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y se añadió una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (199 mg, rendimiento: 99 %).

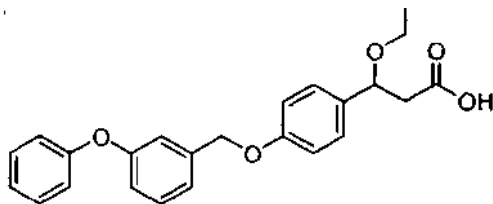
30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,08 (3H, s), 3,30-3,40 (2H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 5,14 (2H, s), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,04 (1H, s)

(13C) Ácido 3-etoxi-3-(4-[[3-(metilsulfonyl) benzil]oxy]fenil)propiónico

35 El 3-etoxi-3-(4-[[3-(metilsulfonyl) benzil] oxy] fenil) propionato de etilo (190 mg, 0,436 mmol) producido en (13B) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 4 N acuosa de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo= 100:0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (105 mg, rendimiento: 64 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,7, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,7 Hz), 3,08 (3H, s), 3,33-3,44 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,7, 9,0 Hz), 5,14 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, s)

45

<Ejemplo 14 > Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(3-fenoxibencil) oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-60)**(14A) 3-etoxi-3-{4 - [(3-fenoxibencil) oxi] fenil} propionato de etilo**

El 3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de etilo (100 mg, 0,420 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1C) se disolvió en dimetilformamida (2,0 ml) y secuencialmente se añadieron cloruro de 3-fenoxibencilo (116 µl, 0,63 mmol), carbonato potásico (174 mg, 1,26 mmol), y yoduro potásico (cantidad catalítica, aproximadamente 5 mg) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100 : 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo (165 mg, rendimiento: 93 %).

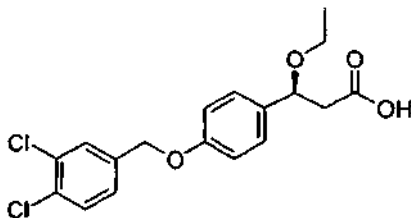
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,29-3,42 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 5,03 (2H, s), 6,91-6,98 (3H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,9 a 7,19 (3H, m), 7,24 a 7,29 (2H, m), 7,32 a 7,38 (3H, m)

(14B) Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(3-fenoxibencil) oxi] fenil} propiónico

El 3-etoxi-3-(4-[(3-fenoxibencil)oxi] fenil)propionato de etilo (165 mg, 0,392 mmol) producido en (14A) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) y al mismo se añadió etanol (1,5 ml) y una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,60 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,60 ml) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90 : 10 a 50: 50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (165 mg, rendimiento: 93 %).

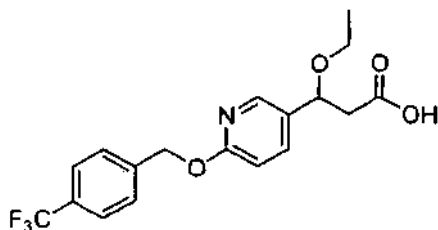
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 16,0 Hz, 3,8 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 16,0 Hz, 9,6 Hz), 3,35-3,48 (2H, m), 4,68 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 3,8 Hz), 5,04 (2H, s), 6,93-6,99 (3H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,8 a 7,19 (3H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,32-7,39 (3H, m)

EM (FAB) m/z: 431 (M+K)+

<Ejemplo 16 > Ácido (3S)-3-{4 - [(3,4-diclorobencil) oxi] fenil} -3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-80)

El ácido 3 {4 - [(3,4-diclorobencil) oxi] fenil} -3 etoxi-propiónico (150 mg) producido en el Ejemplo 1 (1E) se disolvió en hexano (6 ml) e isopropanol (3 ml), y la solución resultante se sometió a resolución óptica mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando una columna semipreparativa Chiralpak AS (2,0 cm x 25,0 cm, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) (condiciones: caudal: 20 ml/min, disolvente: hexano / isopropanol / ácido trifluoroacético = 95/5 / 0,1 (v / v), longitud de onda de detección: 220 nm).

El disolvente en la solución después de la resolución óptica se eliminó mediante destilación a presión reducida y se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención de 17 minutos como ácido (3R) 3 {4 - [(3,4-diclorobencil) oxi] fenil} -3 etoxi propiónico (un sólido blanco, 37 mg, rendimiento: 25 %), y se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención de 25 minutos como ácido (3S) 3 {4 - [(3,4-diclorobencil) oxi] fenil} -3-etoxipropiónico (un sólido blanco, 39 mg, rendimiento: 26 %).

<Ejemplo 17 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[6-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il)propiónico (compuesto ilustrativo N° 2-5)**(17A) 1-(6-Bromopiridin-3-il)-3,3-dietoxipropan-1-ol**

- 5 La 2,5-dibromopiridina (15,7 g, 66,3 mmol) se disolvió en éter dietílico (500 ml) y a la misma se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio (42,0 ml, 67,2 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 45 minutos. Después, se añadió una solución en éter dietílico de 3,3-dietoxipropionaldehído (7,57 g, 51,8 mmol) producido de acuerdo con la descripción de Tetrahedron 1992, vol. 48, N° 10, pág. 1895-1910 a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se
- 10 añadió agua a -78 °C y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 30:70 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (4,33 g, rendimiento: 27 %).
- 15 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,94-2,09 (2H, m), 3,51-3,60 (2H, m), 3,65-3,82 (2H, m), 3,93 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 4,3, 5,9 Hz), 4,98 (1H, dt, J = 2,2, 9,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz)

(17B) 2-Bromo-5-(1,3,3-trietoxipropil)piridina

- 20 El 1-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-dietoxipropan-1-ol (4,33 g, 14,2 mmol) producido en (17A) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y dimetilformamida (300 ml) y se añadió yoduro de etilo (2,3 ml, 28,5 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió hidruro sódico al 60% (813 mg, 21,3 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión
- 25 reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (3,63 g, rendimiento: 79 %).
- 30 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,81-1,88 (1H, m), 2,5-2,13 (1H, m), 3,30-3,36 (2H, m), 3,44-3,56 (2H, m), 3,59-3,72 (2H, m), 4,40 (1H, dd, J = 4,7, 9,0 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz)

(17C) 5 (1,3,3-Trietoxipropil) -2 - [[4 (trifluorometil) bencil] oxi] piridina

- El alcohol 4-trifluorometilbencilico (318 mg, 1,81 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml), y se añadió hidruro sódico al 60% (86 mg, 2,3 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, a esto se añadió una solución en dimetilformamida de 2-bromo-5-(1,3,3-propil trietoxi) piridina (500 mg, 1,50 mmol) producido en (17B) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión
- 35 reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100 : 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (325 mg, rendimiento: 51 %).

- 40 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,20 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,22 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,82-1,89 (1H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,44-3,56 (2H, m), 3,60-3,71 (2H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,1,9,0 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 4,7, 7,4 Hz), 5,44 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz)
- 45

(17D) Ácido 3-etoxi-3-(6-[[4-(trifluorometil) bencil]oxi]piridin-3-il)propiónico

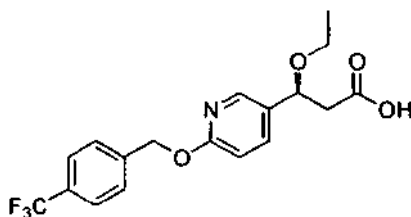
La 5-(1,3,3-Trietoxipropil) -2 - [[4 (trifluorometil) bencil] oxi] piridina (325 mg, 0,760 mmol) producido en (17C) se disolvió en acetona (10 ml) y agua (5 ml) y a ello se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y, a

continuación, la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y, después, la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto (260 mg). Este producto bruto se disolvió en un disolvente mixto (15 ml) de tetrahidrofurano / agua / terc-butanol / 2-metil-2-buteno (3/1/3 / 0,5 (v / v)) y a esto se añadió dihidrógeno fosfato sódico dihidrato (300 mg). Después, una solución acuosa obtenida mediante la disolución de clorito sódico (300 mg) en agua (1 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico a 0 °C y, después, la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (205 mg, rendimiento: 76 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,9, 16,1 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 8,8, 16,1 Hz), 3,41 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 4,9, 8,8 Hz), 5,44 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,64 (3H, m), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz)

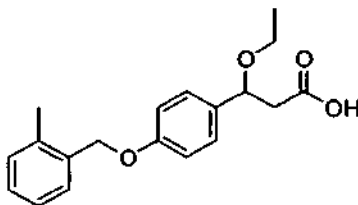
EM (ESI) m/z: 368 (M-H) $^+$

<Ejemplo 18 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[6-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il)propiónico (compuesto ilustrativo N° 2-5)



El ácido 3-etoxi-3-(6 - [[4 (trifluorometil) bencil] oxi] piridin-3-il) propiónico (200 mg) producido en el Ejemplo 17 (1E) se disolvió en hexano (6 ml) e isopropanol (3 ml), y la solución resultante se sometió a resolución óptica mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando una columna semipreparativa Chiralpak AS (2,0 cm x 25,0 cm, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) (condiciones: caudal: 20 ml/min, disolvente: hexano / isopropanol / ácido trifluoroacético = 90/10 / 0,1 (v / v), longitud de onda de detección: 220 nm). El disolvente en la solución después de la resolución óptica se eliminó mediante destilación a presión reducida y se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención de 7 minutos como ácido (3S) -3-etoxi-3-(6 - [[4 (trifluorometil) bencil] oxi] piridin-3-il) propiónico (un sólido blanco, 45 mg, rendimiento: 23 %), y se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención de 10 minutos como ácido (3R)-3-etoxi-3-(6-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil]piridin-3-il)propiónico (un sólido blanco, 47 mg, rendimiento: 24 %).

<Ejemplo 20 > Ácido 3-etoxi-3-{4-[(2-metilbencil)oxi]fenil}-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-67)



(20A) 4-[(2-Metilbencil)oxi]benzaldehído

4-hidroxibenzaldehído (10,0 g, 81,9 mmol) y bromuro de 2-metilbencilo (40,0 g, 98,3 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (100 ml), y se añadió carbonato de cesio (18,2 g, 123 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (19,2 g, rendimiento: 103 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,39 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21-7,31 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,90 (1H, s)

(20B) 3-hidroxi-3-{4 - [(2-metilbencil) oxil] fenil} propionato de etilo

El acetato de etilo (9.00 g, 102 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) y al mismo se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida de litio (130 ml, 102 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 20 minutos. A continuación se añadió a la misma una solución de 4 - [(2-metilbencil) oxil] benzaldehído (19,2 g, 84,9 mmol) en (20A) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78 °C, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se lavó con hexano / acetato de etilo (3/1 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (22,4 g, rendimiento: 84 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,37 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 3,9, 16,4 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 9,4, 16,4 Hz), 3,16 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,03 (2H, s), 5,10 (1H, dt, J = 3,5, 9,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19-7,28 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,0 Hz)

(20C) 3-etoxi-3-{4 - [(2-metilbencil) oxil] fenil} propionato de etilo

El 3-hidroxi-3-{4 - [(2-metilbencil) oxil] fenil} propionato de etilo (392 mg, 1,25 mmol) producido en (20B) se disolvió en tolueno (10 ml) y se añadieron yoduro de etilo (140 μl , 1,75 mmol) y óxido de plata (I) (347 mg, 1,50 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (120 mg, rendimiento: 28 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,38 (3H, s), 2,56 (1H, dd, J = 4,9, 15,1 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 8,8, 15,1 Hz), 3,31-3,42 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 4,9, 8,8 Hz), 5,03 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,20-7,29 (5H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz)

(20D) Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(2-metilbencil) oxil] fenil} propiónico

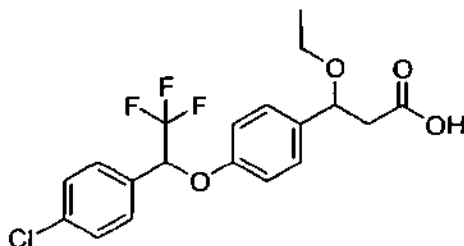
El 3-etoxi-3-{4 - [(2-metilbencil) oxil] fenil} propionato de etilo (120 mg, 0,350 mmol) producido en (20C) se disolvió en etanol (5 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se lavó con hexano / éter dietílico (3/1 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (71 mg, rendimiento: 64 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,38 (3H, s), 2,63 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,4, 16,0 Hz), 3,36-3,49 (2H, m), 4,68 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,03 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20-7,28 (5H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,4 Hz)

EM (ESI) m/z: 313 (M-H) $^-$

<Ejemplo 21 > Ácido 3-{4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxil]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-41)



(21A) 1-(4-clorofenil) 2,2,2-trifluoroetilo trifluorometanosulfonato

El 1-(4-clorofenil) 2,2,2-trifluoroetanol (1,20 g, 5,70 mmol) se disolvió en éter dietílico (80 ml), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió hidruro sódico al 63% (217 mg, 5,70 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después, a la misma se añadió, gota a gota, cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,910 ml, 8,55 mmol).

A continuación, la temperatura de la solución de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 93:7 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (495 mg, rendimiento: 25 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,83 (1H, c, J = 5,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9,0 Hz)

(21B) 4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi] benzaldehído

Trimetanosulfonato de 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilo (337 mg, 0,983 mmol) obtenido en (21A), 4 hidroxibenzaldehído (120 mg, 0,983 mmol) y carbonato de cesio (320 mg, 0,983 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color amarillo (101 mg, rendimiento: 33 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,50 (1H, c, J = 6,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,87 (1H, s)

(21C) 3-[4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi] fenil]-3-hidroxipropionato de etilo

El acetato de etilo (0,0378 ml, 0,381 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1,50 ml) y al mismo se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida de litio (0,0378 ml, 0,381 mmol) a -78°C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 20 minutos. A continuación se añadió a la misma una solución en tetrahidrofurano de 4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]benzaldehído (100 mg, 0,318 mmol) en (21B) a -78°C , y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78°C , y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 20:80 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (88 mg, rendimiento: 69 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 16,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 9,0, 16,4 Hz), 3,23 (1H, t, J = 2,7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,37 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(21D) 3-[4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi] fenil]-3-etoxipropionato de etilo

El 3-[4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi] fenil]-3-hidroxipropionato de etilo (88 mg, 0,218 mmol) producido en (21C) se disolvió en tolueno (5 ml) y se añadieron yoduro de etilo (0,870 ml, 1,09 mmol) y óxido de plata (I) (253 mg, 1,09 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (77 mg, rendimiento: 82 %).

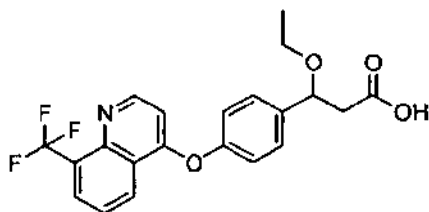
RMN de ^1H (CDCl_3 , 40 MHz): δ 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,21 (3H, td, J = 3,9, 7,0 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 8,6, 15,2 Hz), 3,27-3,35 (2H, m), 4,11 (2H, cd, J = 2,4, 7,1 Hz), 4,63-4,67 (1H, m), 5,36 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(21E) Ácido 3-[4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi] fenil]-3-etoxipropiónico

El 3-[4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]fenil]-3-etoxipropionato de etilo (77 mg, 0,179 mmol) producido en (21D) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y etanol (2 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (1,5 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (70 mg, rendimiento: 97 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 3,9, 16,0 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 9,3, 15,2 Hz), 3,31-3,38 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m), 5,37 (1H, c, J = 5,9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 22 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[8-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxi]fenil)propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-160)



(22A) 4 - {[8 (trifluorometil) quinolin-4-il] oxi} benzaldehído

4-cloro-8-(trifluorometil) quinolina (500 mg, 2,16 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (264 mg, 2,16 mmol) y carbonato de cesio (845 mg, 2,59 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (680 mg, rendimiento: 99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,82 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,34 (2H, d, J = 11 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,53 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,1 Hz), 10,05 (1H, s)

(22B) 3-hidroxi-3-(4-[[8-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxi]fenil)propionato de etilo

El acetato de etilo (0,255 ml, 2,57 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y al mismo se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida hexano de litio (2,57 ml, 2,57 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 1 hora. A continuación se añadió a la misma una solución en tetrahidrofurano de 4 - {[8 (trifluorometil) quinolin-4-il] oxi} benzaldehído (680 mg, 2,14 mmol) sintetizado en (22A) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78 °C, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 30:70 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (730 mg, rendimiento: 84 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,77 (1H, s), 2,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,49 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,19-5,23 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,84 (1H, d, J = 5,1 Hz)

(22C) 3-etoxi-3-(4-[[8-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxi]fenil)propionato de etilo

El 3-hidroxi-3-(4 -[[8 (trifluorometil) quinolin-4-il] oxi] fenil) propionato de etilo (730 mg, -1,80 mmol) producido en (22B) se disolvió en tolueno (10 ml) y se añadieron yoduro de etilo (0,72 ml, 9,00 mmol) y óxido de plata (I) (2,09 g, 9,00 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (384 mg, rendimiento: 49 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 5,1, 15,2 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 9,8, 15,2 Hz), 3,40-3,98 (2H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,81 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,84 (1H, d, J = 5,1 Hz)

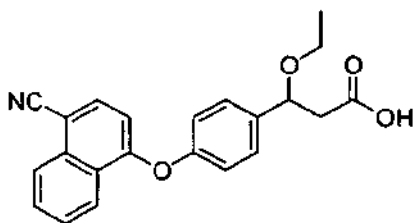
(22D) 3-etoxi-3-(4-[[8-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxi]fenil)propionato de etilo

El 3-etoxi-3-(4 -[[8 (trifluorometil) quinoli-4-il] oxi] fenil) propionato de etilo (380 mg, 0,877 mmol) producido en (22C) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 4 N acuosa de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El

disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia amorfa incolora (340 mg, rendimiento: 96 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 4,3, 15,7 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 9,0, 15,6 Hz), 3,43-3,52 (2H, m), 4,82 (1H, dd, J = 4,7, 9,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,87 (1H, d, J = 5,1 Hz)

<Ejemplo 23 > Ácido 3-{4-[(4-ciano-1-naftil)oxi]fenil}-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-151)



(23A) 4 (4-formilfenoxi) -1-naftonitrilo

El 4-hidroxibenzaldehído (300 mg, 2,46 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (8,0 ml) y secuencialmente se añadieron al mismo 4-fluoro-naftaleno-1-carbonitrilo (463 mg, 0,420 mmol) y carbonato de cesio (1,20 g, 3,69 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 2 horas. Después de devolver la temperatura de la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 95:5 a 70: 30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo (515 mg, rendimiento: 77 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,72-7,66 (1H, m), 7,83-7,78 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (2H, d, J = 9,4 Hz), 10,0 (1H, s)

(23B) 3 {4 - [(4-ciano-1-naftil) oxi] fenil}-3-hidroxi propionato de etilo

El acetato de etilo (0,37 ml, 3,76 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y al mismo se añadió una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil) amida tetrahidrofurano de litio (3,4 ml, 3,39 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, a la misma se añadió una solución obtenida disolviendo 4 (4-formilfenoxi) -1-naftonitrilo (515 mg, 1,88 mmol) en (23A) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78 °C, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (669 mg, rendimiento: 98 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,76-2,80 (2H, m), 3,44 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,23 (3H, c, J = 7,2 Hz), 5,15-5,22 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,74-7,81 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,2 Hz)

(23C) 3 {4 - [(4-ciano-1-naftil) oxi] fenil}-3-etoxi propionato de etilo

El 3 {4 [(4-ciano-1-naftil)oxi] fenil} -3-hidroxi propionato de etilo (669 mg, 1,85 mmol) producido en (23B) se disolvió en tolueno (8,0 ml) y se añadieron yoduro de etilo (0,745 ml, 9,26 mmol) y óxido de plata (I) (2,15 g, 9,26 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido incoloro (560 mg, rendimiento: 78 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 15,1 Hz, 5,1 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 15,1 Hz, 9,0 Hz), 3,37-3,49 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,1 Hz), 6,76 (1H, d,

J = 7,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65-7,71 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 9,0 Hz)

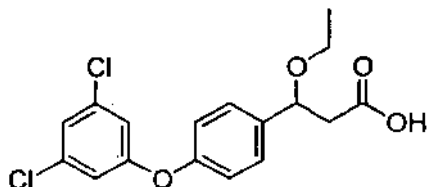
(23D) Ácido 3-[4-[(4-ciano-1-naftil) oxi] fenil]-3-etoxi propiónico

- 5 El 3-[4-[(4-ciano-1-naftil) oxi] fenil]-3-etoxipropionato de etilo (250 mg, 0,642 mmol) producido en (23C) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) y al mismo se añadió una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,355 ml, 0,706 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,355 ml, 0,706 mmol) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 45:55 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (188 mg, rendimiento: 81 %).

- 10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 4,3, 15,8 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 9,2, 15,8 Hz), 3,42-3,54 (2H, m), 4,79 (1H, dd, J = 4,3, 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,74-7,82 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,3 Hz)

EM (FAB) m/z: 384 (M+Na)+

<Ejemplo 24 > Ácido 3-[4-(3,5-diclorofenoxi) fenil]-3-etoxi- propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-15)



(24A) 4-(3,5-diclorofenoxi)benzaldehído

- 20 El 3,5-diclorofenol (500 mg, 3,07 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (8,0 ml) y secuencialmente se añadieron al mismo 4-fluorobenzaldehído (0,390 ml, 0,368 mmol) y carbonato de cesio (1,50 g, 3,69 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 150 °C durante 3 horas. Después de devolver la temperatura de la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 85:15 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (364 mg, rendimiento: 44 %).
- 25
- 30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,98 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, de tipo t, J = 1,9 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,98 (1H, s)

(24B) 3-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3-hidroxi propionato de etilo

- 35 El acetato de etilo (0,270 ml, 2,72 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 ml) y al mismo se añadió una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil) amida tetrahidrofurano de litio (2,5 ml, 2,45 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, a la misma se añadió una solución obtenida disolviendo 4 (3,5-diclorofenoxi) benzaldehído (364 mg, 1,36 mmol) producido en (24A) en tetrahidrofurano (4,0 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78 °C, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (419 mg, rendimiento: 87 %).

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,80-2,71 (2H, m), 3,39 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,18-5,13 (1H, m), 6,85 (2H, s ancho), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, s ancho), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz)

(24C) 3-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxi propionato de etilo

El 3-[4-(3,5-diclorofenoxi) fenil]-3-hidroxi propionato de etilo (210 mg, 0,591 mmol) producido en (24B) se disolvió en tolueno (5,0 ml) y se añadieron yoduro de etilo (0,335 ml, 4,14 mmol) y óxido de plata (I) (959 mg, 4,14 mmol) a

temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 90 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido incoloro (93 mg, rendimiento: 41 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 15,1 Hz, 5,0 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 15,1 Hz, 8,8 Hz), 3,35-3,47 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,09 (1H, de tipo t, J = 1,9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz)

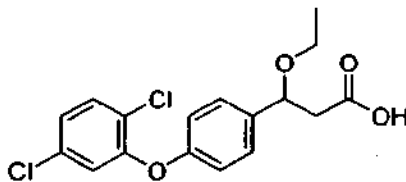
(24D) Ácido 3-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxi propiónico

El 3 [4 (3,5-diclorofenoxi) fenil]-3-etoxi propionato de etilo (93 mg, 0,243 mmol) producido en (24C) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) y al mismo se añadió una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,185 ml, 0,364 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,185 ml, 0,364 mmol) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (44 mg, rendimiento: 51 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 4,1, 15,6 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,40-3,52 (2H, m), 4,76 (1H, dd, J = 4,1, 9,4 Hz), 6,90 (2H, d, J = 1,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, t como, J = 1,7 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,6 Hz)

EM (FAB) m/z: 377 (M+Na)+

<Ejemplo 25 > Ácido 3-[4-(2,5-diclorofenoxi) fenil]-3-etoxi- propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-16)



(25A) 4-(2,5-diclorofenoxi)benzaldehído

El 2,5-diclorofenol (500 mg, 3,07 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (8,0 ml) y secuencialmente se añadieron al mismo 4-fluorobenzaldehído (0,390 ml, 0,368 mmol) y carbonato de cesio (1,50 g, 3,69 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 150 °C durante 3 horas.

Después de devolver la temperatura de la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 85:15 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (354 mg, rendimiento: 43 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,96 (1H, s)

(25B) 3-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil]-3-hidroxi propionato de etilo

El acetato de etilo (0,260 ml, 2,66 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 ml) y al mismo se añadió una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil) amida tetrahidrofurano de litio (2,4 ml, 2,39 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, a la misma se añadió una solución obtenida disolviendo 4 (2,5-diclorofenoxi) benzaldehído (354 mg, 1,33 mmol) producido en (25A) en tetrahidrofurano (4,0 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a -78 °C, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en

columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo (343 mg, rendimiento: 73 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,81-2,69 (2H, m), 3,36 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,18 a 5,12 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,37-7,43 (3H, m)

(25C) 3-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxi propionato de etilo

El 3 [4 (2,5-diclorofenoxi) fenil]-3-hidroxi propionato de etilo (183 mg, 0,515 mmol) producido en (25B) se disolvió en tolueno (4,0 ml) y se añadieron yoduro de etilo (0,290 ml, 3,61 mmol) y óxido de plata (I) (836 mg, 3,61 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido incoloro (128 mg, rendimiento: 65 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 5,1, 15,2 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,46-3,33 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz)

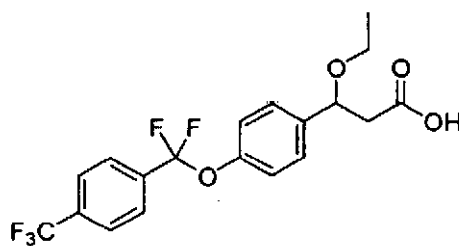
(25D) Ácido 3-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxi propiónico

El 3 [4 (2,5-diclorofenoxi) fenil]-3-etoxi propionato de etilo (128 mg, 0,334 mmol) producido en (25C) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) y al mismo se añadió una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,200 ml, 0,400 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,200 ml, 0,400 mmol) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 55:45 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (79 mg, rendimiento: 67 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 4,0, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,51-3,39 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 4,0, 9,4 Hz), 7,02-6,96 (3H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz)

EM (FAB) m/z: 393 (M+K)+

<Ejemplo 30 > Ácido 3-{4-[difluoro(4-trifluorometilfenil)metoxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-34)



(30A) 1-Bromo-4-[difluoro(4-trifluorometilfenil) metoxi]benceno

4-bromofenol (470 mg, 2,72 mmol) y 1-clorodifluorometilo-4-trifluorometilbenceno (1,07 g, 4,64 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (50 ml), y se añadió hidruro sódico (63 %, 156 mg, 4,10 mmol) a 0°C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (690 mg, rendimiento: 69 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(30B) 3 (terc-butildimetilsililoxi) -1 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} propan-1-ol

El 1-Bromo-4-[difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] benceno (174 mg, 0,474 mmol) producido en (30A) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y en atmósfera de nitrógeno, al mismo se añadió una solución en hexano de n-butil-litio (1,61 M, 0,35 ml, 0,56 mmol) a -78 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, se añadieron 3 (terc-butildimetilsililoxi) propionaldehído (130 mg, 0,690 mmol) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Después, la temperatura de la solución de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente y al mismo se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 97: 3 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (199 mg, rendimiento: 88 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,10 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,93 (9H, s), 1,88-2,01 (2H, m), 3,88 (2H, dd, J = 5,0, 6,4 Hz), 3,94 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,98 (1H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,2 Hz)

(30C) terc-butil[3 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} -3-etoxipropoxi] dimetilsilano

El 3 (terc-butildimetilsililoxi) -1 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} propan-1-ol (190 mg, 0,399 mmol) producido en (30B) y yoduro de etilo (0,10 ml, 1,25 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadieron dimetilformamida (1 ml) e hidruro sódico (63%, 23 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (168 mg, rendimiento: 83 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,77 (1H, ddd, J = 5,4, 7,8, 13,7 Hz), 1,97 (1H, ddd, J = 4,9, 5,4, 13,7 Hz), 3,28-3,42 (2H, m), 3,56 (1H, ddd, J = 5,4, 5,4, 10,3 Hz), 3,77 (1H, ddd, J = 4,9, 7,8, 10,3 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 5,5, 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz)

(30D) 3 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} -3-etoxipropionaldehído

El terc-butil [3 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} -3-etoxipropoxi] dimetilsilano (100 mg, 0,198 mmol) producido en (30C) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución de reacción, gota a gota se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,30 ml, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida.

El producto bruto resultante se disolvió en diclorometano (3 ml). A la solución de reacción se añadieron hidrógenocarbonato sódico (83 mg, 0,99 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (131 mg, 0,309 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadieron éter dietílico, una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 96:4 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (25 mg, rendimiento: 33 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (1H, ddd, J = 1,6, 4,3, 16,6 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 2,3, 9,0, 16,6 Hz), 3,31-3,44 (2H, m), 4,81 (1H, dd, J = 4,3, 9,0 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,79 (1H, dd, J = 1,6, 2,3 Hz)

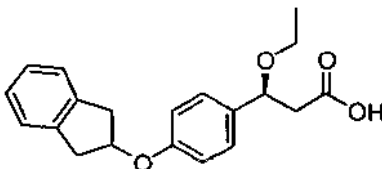
(30E) Ácido 3 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} -3-etoxipropiónico

El 3 {4 [difluoro (4-trifluorometil-fenil) metoxi] fenil} -3-etoxipropionaldehído (25 mg, 0,065 mmol) producido en (30D) y dihidrógeno fosfato sódico (84 mg, 0,54 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de tetrahidrofurano / t-butanol / agua / 2-metil-2-butenol agua (6/6/2/1,3 ml) y se añadió clorito sódico (80%, 22 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró.

Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (10 mg, rendimiento: 38 %).

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,4, 16,0 Hz), 3,37-3,50 (2H, m), 4,76 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 41 > Ácido (3S) 3 [4 (2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi) fenil] -3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-178)



10 (41A) (3S) 3 [4 (terc-butildimetilsililoxi) fenil] -3-hidroxipropionato de metilo

La trietilamina (21,6 g, 213 mmol) se enfrió hasta 0 °C y lentamente se añadió, gota a gota, ácido fórmico (11,5 g, 250 mmol). El 3- [4 (terc-butildimetilsililoxi) fenil] -3-oxopropionato de metilo (22,0 g, 71,3 mmol) producido de acuerdo con la descripción del documento WO 2003020690 (A1) y cloro [(1S, 2S) N (p toluenosulfonil) -1,2-difeniletanodiamina] (p-cimeno) rutenio (II) (0,90 g, 1,61 mmol) se añadieron a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 35 °C durante 8 horas. La solución de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (12,8 g, rendimiento: 58 %).

20 Incidentalmente, la configuración absoluta se confirmó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Journal of the American Chemical Society, 1991, vol. 113 (11), págs. 4092-4096.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 2,68 (1H, dd, J = 3,5, 16,4 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 9,4, 16,4 Hz), 3,08 (1H, d, J = 3,1 Hz), 3,72 (3H, s), 5,08 (1H, ddd, J = 3,1, 3,5, 9,4 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(41B) (3S) 3 [4 (terc-butildimetilsililoxi) fenil] -3-etoxipropionato de metilo

25 El (3S) 3 [4 (terc-butildimetilsililoxi) fenil] -3-hidroxipropionato de metilo (12,7 g, 40,9 mmol) producido en (41A) se disolvió en tolueno (150 ml) y se añadieron yoduro de etilo (11,5 ml, 144 mmol) y óxido de plata (I) (28,5 g, 123 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 1,5 horas.

30 Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tolueno (150 ml) de nuevo y al mismo se añadieron yoduro de etilo (11,5 ml, 144 mmol) y óxido de plata (I) (28,5 g, 123 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (10,2 g, rendimiento: 74 %).

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,20 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 4,7, 15,2 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,28-3,41 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,68 (1H, dd, J = 4,7, 9,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz)

40 (41C) (3S) -3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de metilo

45 El (3S) 3 [4 (terc-butildimetilsililoxi) fenil] -3-etoxipropionato de metilo (10,2 g, 30,1 mmol) producido en (41B) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y gota a gota se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio tetrahidrofurano (1,0 M, 36,0 ml, 36,0 mmol) y, después, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80: 20 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (6,7 g, rendimiento: 100 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,16 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,59 (1H, dd, $J = 4,9, 15,1$ Hz), 2,84 (1H, dd, $J = 8,8, 15,1$ Hz), 3,32-3,44 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 4,9, 8,8$ Hz), 5,01 (1H, ancho), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8,8$ Hz)

(41D) (3S) 3-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi) fenil] -3-etoxipropionato de metilo

- 5 El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (100 mg, 0,446 mmol) producido en (41C) e (indan-2-ol (90 mg, 0,669 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v/v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa de color amarillo (103 mg, rendimiento: 68 %).

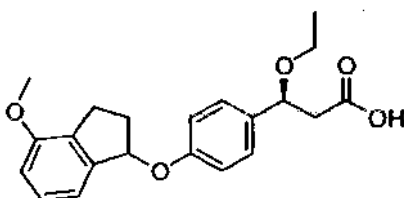
15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,58 (1H, dd, $J = 4,7, 15,3$ Hz), 2,82 (1H, dd, $J = 8,9, 15,2$ Hz), 3,20 (2H, dd, $J = 2,7, 16,4$ Hz), 3,31-3,41 (4H, m), 3,68 (3H, s), 4,70 (1H, dd, $J = 5,1, 9,0$ Hz), 5,14-5,19 (1H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,24 a 7,26 (4H, m)

(41E) Ácido (3S) 3-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi) fenil] -3-etoxipropiónico

- 20 El (3S)-3-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi) fenil]-3-etoxipropionato de metilo (103 mg, 0,303 mmol) producido en (41D) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (88 mg, rendimiento: 92 %).

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 4,3, 15,6$ Hz), 2,85 (1H, dd, $J = 9,4, 15,6$ Hz), 3,21 (2H, dd, $J = 2,7, 16,8$ Hz), 3,33-3,44 (4H, m), 4,69 (1H, dd, $J = 4,3, 9,4$ Hz), 5,14-5,19 (1H, m), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,18- 7,26 (6H, m)

- 30 **<Ejemplo 42> Ácido (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-194)**



(42A) (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propionato de metilo

- 35 El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (100 mg, 0,446 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y 4-metoxi-1-indanol (110 mg, 0,669 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 95: 5 (v/v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa de color amarillo (87 mg, rendimiento: 53 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,21 (1H, ddd, $J = 4,6, 8,9, 18,3$ Hz), 2,53-2,61 (2H, m), 2,82 (1H, dd, $J = 9,4, 15,2$ Hz), 2,84-2,91 (1H, m), 3,08 (1H, ddd, $J = 5,1, 8,6, 16,4$ Hz), 3,31-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,72 (1H, dd, $J = 5,1, 9,4$ Hz), 5,76 (1H, dd, $J = 4,3, 6,3$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,23-7,29 (3H, m)

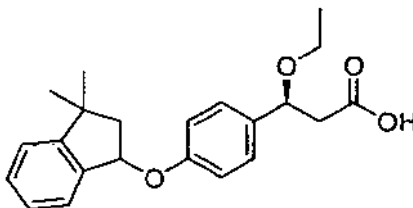
- 45 (42B) Ácido (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propiónico

El (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propionato de metilo (87 mg, 0,235 mmol) producido en (42A) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (67 mg, rendimiento: 79 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 4,6, 8,9, 17,9 Hz), 2,53-2,60 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,7 Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 3,09 (1H, ddd, J = 5,5, 9,0, 16,5 Hz), 3,35-3,48 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,71 (1H, dd, J = 4,0, 9,4 Hz), 5,76 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,23-7,29 (3H, m)

<Ejemplo 43 > Ácido 3S) 3 {4 - [(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) -3 oxilfenil]-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-186)



(43A) (3S)-3-{4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]fenil}-3-etoxipropionato de metilo

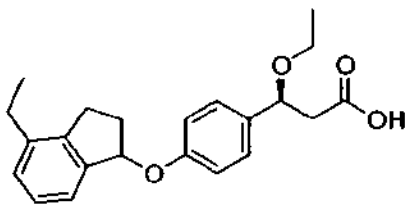
El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (100 mg, 0,446 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y 3,3-dimetilindan-1-ol (110 mg, 0,669 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 μl , 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 95: 5 (v/v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa de color amarillo (101 mg, rendimiento: 62 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,39 (3H, s), 2,12 (1H, dd, J = 4,7, 13,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 7,0, 13,7 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,31-3,43 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,72 (1H, dd, J = 4,7, 9,0 Hz), 5,74 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,30 (4H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,1 Hz)

(43B) ácido (3S) 3 {4 - [(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} -3-etoxipropiónico

El (3S)-3-{4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]fenil}-3-etoxipropionato de metilo (101 mg, 0,274 mmol) producido en (43A) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (44 mg, rendimiento: 44 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,40 (3H, s), 2,12 (1H, dd, J = 4,7, 13,7 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 6,7, 13,3 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 4,3, 15,7 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 9,8, 16,0 Hz), 3,37-3,49 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,7 Hz), 5,75 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,30 (4H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,5 Hz)

<Ejemplo 44> Ácido (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-187)**(44A) 4-Etilindan-1-ona**

- 5 La 4-bromoindan-1-ona (600 mg, 2,84 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml) y al mismo se añadieron boronato de etilo (105 mg, 8,52 mmol), óxido de plata (I) (274 mg, 7,10 mmol), carbonato potásico (196 mg, 8,52 mmol), y el complejo de dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] paladio (II) diclorometano (46 mg, 0,0568 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (421 mg, rendimiento: 92 %) . RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,70-2,75 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,4 Hz)

15 (44B) 4-etilindan-1-ol

- La 4-etilindan-1-ona (160 mg, 0,998 mmol) sintetizada en (44A) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió borohidruro sódico (57 mg, 1,50 mmol) a la misma y gota a gota se añadió metanol (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color amarillo (162 mg, rendimiento: 100 %).
- 25 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,69 (1H, d, J = 6,6 Hz), 1,92-2,00 (1H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,63 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,77 (1H, ddd, J = 6,3, 8,6, 14,9 Hz), 3,04 (1H, ddd, J = 5,1, 8,6, 16,0 Hz), 5,26 (1H, dd, J = 6,2, 11,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,6 Hz)

(44C) (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propionato de metilo

- 30 El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (100 mg, 0,446 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y 4-etilindan-1-ol (109 mg, 0,669 mmol) sintetizado en (44B) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (178 mg, 0,680 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (309 µl, 0,680 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas.
- 35 Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (93 mg, rendimiento: 56 %).
- 40 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,23 (1H, ddd, J = 4,3, 9,0, 18,3 Hz), 2,52- 2,61 (2H, m), 2,66 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 2,85 (1H, m), 3,10 (1H, ddd, J = 5,5, 8,6, 16,0 Hz), 3,31- 3,41 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,72 (1H, dd, J = 5,1, 9,4 Hz), 5,76 (1H, dd, J = 4,3, 6,7 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,26-7,32 (5H, m)

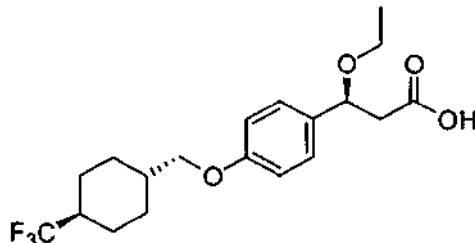
(44D) Ácido (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propiónico

- 45 El (3S) -3-etoxi-3-[4 - [(4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxil] fenil] propionato de metilo (92 mg, 0,250 mmol) producido en (44C) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (80 mg, rendimiento: 90 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,23 (1H, ddd, J = 5,5, 9,0, 18,0 Hz), 2,53-2,60 (2H, m), 2,66 (2H, c, J = 7,9 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 2,86-2,92 (1H, m), 3,11 (1H, ddd, J = 5,5, 8,6, 16,1 Hz), 3,35-3,47 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,76 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,25-7,29 (5H, m)

<Ejemplo 45 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]fenil)propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-174)



(45A) [trans-4-(trifluorometil) ciclohexil] metanol

El ácido trans-4-(trifluorometil) ciclohexanocarboxílico (1,5 g, 7,65 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y a la misma se añadió hidruro de litio - aluminio (435 mg, 11,5 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y a la misma se añadió agua (0,4 ml), una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,4 ml) y agua (1,2 ml) se añadió, seguido de filtración. Al filtrado, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto como una sustancia oleosa incolora (1,18 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,00 (2H, dc, J = 3,1, 12,5 Hz), 1,28-1,38 (2H, m), 1,44-1,55 (1H, m), 1,90-2,02 (5H, m), 3,48 (2H, d, J = 6,3 Hz) d.

(45B) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]fenil)propionato de metilo

El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (150 mg, 0,669 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y [trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metanol (183 mg, 1,00 mmol) producido en (45A) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (350 mg, 1,34 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (600 μl , 1,34 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 horas.

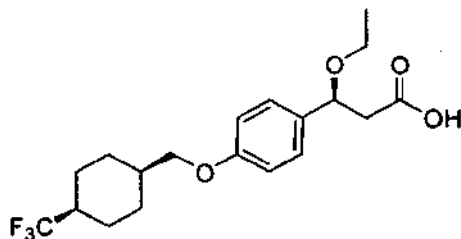
Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (103 mg, rendimiento: 40 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,7 - 1,17 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,74-1,86 (1H, m), 1,95-2,05 (5H, m), 2,56 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,30-3,39 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,0 Hz)

(45C) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[trans-9-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]fenil)propiónico

El (3S)-3-etoxi-3-(4-[[trans-4-(trifluorometil) ciclohexil] metoxi] fenil) propionato de metilo (100 mg, 0,257 mmol) producido en (45B) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 3 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (40 mg, rendimiento: 41 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,07-1,18 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,43 (2H, m), 1,74-1,86 (1H, m), 1,91-2,03 (5H, m), 2,62 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 9,8, 16,0 Hz), 3,33-3,46 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 46 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]fenil)propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-174)

(46A) [cis-4-(trifluorometil) ciclohexil] metanol

- 5 El ácido cis-4-(trifluorometil) ciclohexanocarboxílico (1,5 g, 7,65 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y a la misma se añadió hidruro de litio - aluminio (435 mg, 11,5 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y a la misma se añadió agua (0,4 ml), una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,4 ml) y agua (1,2 ml) se añadió, seguido de filtración. Al filtrado, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto como una sustancia oleosa incolora (1,26 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,51-1,62 (4H, m), 1,65-1,73 (4H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 2,7-2,15 (1H, m), 3,62 (2H, d, $J = 7,4$ Hz)

- 15 (46B) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]fenil)propionato de metilo

El 3(S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (150 mg, 0,669 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y [cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]metanol (183 mg, 1,00 mmol) producido en (46A) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (350 mg, 1,34 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (600 μl , 1,34 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 horas.

Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (73 mg, rendimiento: 28 %).

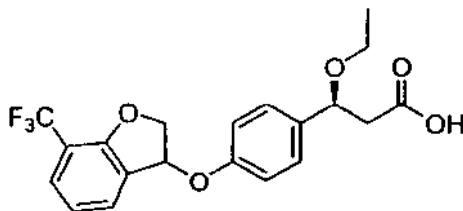
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,58-1,84 (8H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,56 (1H, dd, $J = 5,1$, 15,3 Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 9,0$, 15,3 Hz), 3,31-3,39 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,90 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 4,70 (1H, dd, $J = 5,1$, 9,0 Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,6$ Hz)

(46C) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]fenil)propiónico

- 30 El (3S)-3-etoxi-3-(4-[[cis-4-(trifluorometil) ciclohexil] metoxi] fenil) propionato de metilo (73 mg, 0,188 mmol) producido en (46B) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 3 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

- 35 A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (24 mg, rendimiento: 34 %).

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,58-1,83 (8H, m), 2,07-2,20 (2H, m), 2,62 (1H, dd, $J = 3,9$, 15,6 Hz), 2,84 (1H, dd, $J = 9,8$, 15,6 Hz), 3,34-3,47 (2H, m), 3,91 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,67 (1H, dd, $J = 3,9$, 9,8 Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,6$ Hz)

<Ejemplo 47> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-170)**(47A) 2-hidroxi-3-(trifluorometil) benzoato de metilo**

- 5 El ácido 2-hidroxi-3-(trifluorometil) benzoico (9,64 g, 46,8 mmol) producido de acuerdo con la descripción del European Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 2001, pág. 2911-2915 se disolvió en metanol (100 ml), y a esto se añadieron ácido sulfúrico concentrado (8 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 15 horas.

- 10 Después, la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo resultante. Después, la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (5,80 g, rendimiento: 56 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3,99 (3H, s), 6,96 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,54 (1H, s)

(47B) 2 (-2-etoxi 2-oxoetoxi)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo

- 20 El 2-hidroxi-3-(trifluorometil) benzoato de metilo (5,80 g, 26,3 mmol) producido en (47A) se disolvió en dimetilformamida (100 ml) y se añadieron bromoacetato de etilo (5,28 g, 31,6 mmol) y carbonato potásico (7,28 g, 52,6 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 25 A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (7,83 g, rendimiento: 97 %).

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,91 (3H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,66 (2H, s), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,8 Hz)

(47C) Ácido 2-(carboximetoxi)-3-(trifluorometil)benzoico

- 35 El 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo (4,83 g, 15,8 mmol) producido en (47B) se disolvió en metanol (5 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (50 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y al residuo resultante, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y el sólido depositado se filtró, mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (2,96 g, rendimiento: 71 %).

RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz): δ 4,42 (2H, s), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz)

(47D) Ácido 7 (trifluorometil) -1-benzofuran-3-il-acético

- 40 Al ácido 2-(carboximetoxi)-3-(trifluorometil)benzoico (2,96 g, 11,2 mmol) producido en (47C) se añadieron acetato sódico (1,38 g, 16,8 mmol), anhídrido acético (12 ml) y ácido acético (1,8 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante

lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (470 mg, rendimiento: 17 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 900 MHz): δ 2,40 (3H, s), 7,36 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,14 (1H, s)

(47E) 7 (trifluorometil) -1-benzofuran-3-ona

- 5 El ácido 7 (trifluorometil)--1-benzofuran-3-il acético (470 mg, 1,92 mmol) producido en (47D) se disolvió en metanol (20 ml) y al mismo se añadió ácido clorhídrico 1N (5 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 6 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió acetato de etilo, y la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (197 mg, rendimiento: 51 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 4,77 (2H, s), 7,21 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

(47F) 7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

- 15 La 7 (trifluorometil)-1-benzofuran-3-ona (197 mg, 0,975 mmol) producido en (47E) se disolvió en metanol (10 ml) y al mismo se añadió borohidruro sódico (100 mg, 2,64 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 2 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (151 mg, rendimiento: 76 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 4,59 (1H, dd, $J = 2,7, 11,0$ Hz), 4,69 (1H, dd, $J = 6,7, 11,0$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J = 2,7, 6,7$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)

- 25 (47G) (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil) propionato de metilo

- 30 El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (166 mg, 0,740 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y 7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (151 mg, 0,740 mmol) producido en (47F) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (291 mg, 1,11 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (500 μl , 1,11 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (115 mg, rendimiento: 38 %).

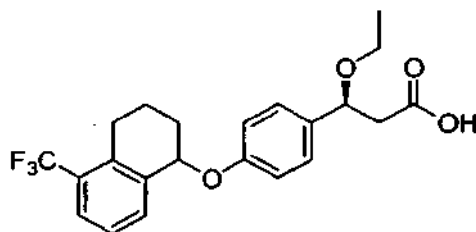
- 35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,16 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,58 (1H, dd, $J = 5,4, 15,6$ Hz), 2,82 (1H, dd, $J = 8,8, 15,6$ Hz), 3,32-3,42 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 5,4, 8,8$ Hz), 4,76 (1H, dd, $J = 2,4, 10,7$ Hz), 4,83 (1H, dd, $J = 6,6, 10,7$ Hz), 5,91-5,93 (1H, m), 6,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,02 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 7,8$ Hz)

(47H) ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil) propiónico

- 40 El (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil) propionato de metilo (115 mg, 0,280 mmol) producido en (47G) se disolvió en metanol (5 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 45 El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (97 mg, rendimiento: 87 %).

- 50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,20 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,63 (1H, dd, $J = 4,4, 15,6$ Hz), 2,85 (1H, dd, $J = 9,3, 15,6$ Hz), 3,37-3,47 (2H, m), 4,70 (1H, dd, $J = 4,4, 9,3$ Hz), 4,75 (1H, dd, $J = 2,9, 10,7$ Hz), 4,83 (1H, dd, $J = 6,4, 10,7$ Hz), 5,92-5,94 (1H, m), 6,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 7,3$ Hz) EM (ESI) m / z: 395 (M-H)⁻

<Ejemplo 48> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[5 (trifluorometil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-159)**(48A) 4 [2 (trifluorometil) fenil] butanal**

5 El 4 [2 (trifluorometil) fenil] butanonitrilo (5,76 g, 27,0 mmol) producido de acuerdo con la descripción del Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry (1997), 102(2-3), 179-188 se disolvió en diclorometano (100 ml) y una solución de diclorometano hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 31,8 ml, 31,8 mmol) se añadió a -78 °C y, a continuación, la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (5,08 g, rendimiento: 87 %).

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,94-2,00 (2H, m), 2,53 (2H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,80 (1H, t, J = 1,5 Hz)

(48B) Ácido 4 [2 (trifluorometil) fenil] butanoico

20 El 4 [2 (trifluorometil) fenil] butanal (5,08 g, 23,5 mmol) producido en (48A) se disolvió en un disolvente mixto (80 ml) de tetrahidrofurano / agua / terc-butanol / 2-metil-2-butenol (3/1/3 / 0,5 (v / v)), y se añadió dihidrógeno fosfato sódico dihidrato (5,0 g). Después, una solución acuosa obtenida mediante la disolución de clorito sódico (4,0 g) en agua (10 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora.

25 A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de sulfito sódico a 0 °C y a la misma se añadió ácido clorhídrico 2N y, después, la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)) y el sólido resultante se lavó con hexano, con lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (4,14 g, rendimiento: 76 %).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,95-2,01 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz)

(48C) 5-(Trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Al ácido 4 [2 (trifluorometil) fenil] butanoico (246 mg, 1,06 mmol) producido en (48B) se añadió ácido clorosulfónico (2 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora.

35 La solución de reacción se añadió a agua con hielo para detener la reacción. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (160 mg, rendimiento: 70 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2,16 a 2,21 (2H, m), 2,70 (2H, dd, J = 6,4, 6,8 Hz), 3,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz)

(48D) 5 (trifluorometil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

45 La 5 (trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (160 mg, 0,747 mmol) producido en (48C) se disolvió en metanol (5 ml) y al mismo se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,53 mmol) a 0°C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (149 mg, rendimiento: 93 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,78-1,93 (2H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 4,82 (1H, dd, $J = 4,9, 5,4$ Hz), 7,30 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

(48E) (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[5 (trifluorometil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] oxi} fenil) propionato de metilo

El 2(S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (154 mg, 0,689 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y 5 (trifluorometil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (149 mg, 0,689 mmol) producido en (48D) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (470 μl , 1,03 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante 10 cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (30 mg, rendimiento: 10 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,16 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,79-1,88 (1H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,58 (1H, dd, $J = 4,9, 15,6$ Hz), 2,82 (1H, dd, $J = 9,3, 15,6$ Hz), 3,08-3,14 (1H, m), 3,33-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 4,9, 9,3$ Hz), 5,38 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,28-7,31 (3H, m), 7,57 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

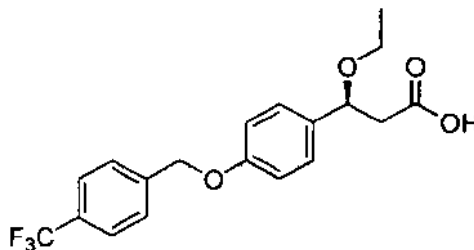
(48F) Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[5 (trifluorometil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] oxi} fenil) propiónico

El (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[5 (trifluorometil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] oxi} fenil) propionato de metilo (30 mg, 0,071 mmol) producido en (48E) se disolvió en metanol (5 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido 20 sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto como un sólido. Este 25 producto bruto se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (17 mg, rendimiento: 59 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,22 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,81-1,87 (1H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 3,9, 15,7$ Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 4,70 (1H, dd, $J = 3,9, 9,8$ Hz), 5,39 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,28-7,32 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

EM (ESI) m/z : 407 (M-H) $^-$

<Ejemplo 49 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-48)



El 3(S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (1,50 g, 6,69 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C), ALCOHOL 35 4-trifluorometilbencílico (1,65 g, 9,37 mmol) y trifenilfosfina (2,46 g, 9,38 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) y a ello se añadió lentamente gota a gota una solución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 4,26 ml, 9,37 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 2 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas.

Después de eliminar mediante destilación el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, el residuo resultante se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 (v / v)) y, a 40 continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml) y etanol (25 ml) y al mismo se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (12 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

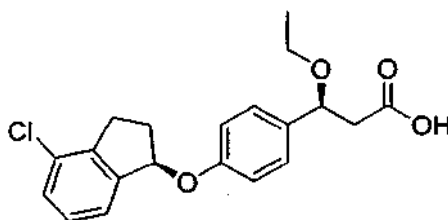
A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. 45 Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80: 20 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (2,17 g,

rendimiento: 88 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,63 (1H, dd, $J = 4,4, 16,1$ Hz), 2,83 (1H, dd, $J = 9,8, 16,1$ Hz), 3,36-3,47 (2H, m), 4,68 (1H, dd, $J = 4,4, 9,8$ Hz), 5,13 (2H, s), 6,96 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

5 EM (ESI) m/z : 367 (M-H^-)

<Ejemplo 50> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-200)



(50A) (3S) -3-(4-benciloxifenil)-3-hidroxi propionato de metilo

10 La trietilamina (21,2 g, 210 mmol) se enfrió hasta 0 °C y lentamente se añadió, gota a gota, ácido fórmico (11,3 g, 245 mmol). El 3 [4 (benciloxi) fenil] -3-oxopropionato de metilo (18,3 g, 64,4 mmol) producido de acuerdo con la descripción del documento WO 2004050632 (A1) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 35 °C durante 15 minutos para formar una solución uniforme. Después, a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil) - 1,2-difeniletanamina](mesitileno) rutenio (II) (1,00 g, 1,61 mmol) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 35 °C durante 2 horas.

La solución de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 80= 20: 10 a 80:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido amarillo (16,2 g, rendimiento: 90 %).

20 Incidentalmente, la configuración absoluta se determinó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Journal of the American Chemical Society, 1991, vol. 113 (11), pág. 4092-4096.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,51 (1H, dd, $J = 3,9, 16,4$ Hz), 2,58 (1H, dd, $J = 9,4, 16,4$ Hz), 2,90 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 3,54 (3H, s), 4,88 (2H, s), 4,91 (1H, ddd, $J = 3, 1,3,9, 9,4$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,14-7,26 (5H, m)

(50B) (1S)-1-(4-Benciloxifenil)propan-1,3-diol

25 El hidruro de litio - aluminio (3,67 g, 96,7 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (200 ml) y una solución en tetrahidrofurano de (3S) 3 (4-benciloxi-fenil) -3-hidroxiopropionato de metilo (16,2 g, 56,6 mmol) producido en (50A) se añadió lentamente gota a gota a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 1 hora.

30 A la solución de reacción lentamente se añadieron agua y una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a 0 °C. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto en bruto se lavó con hexano / éter dietílico / acetato de etilo (10/2/1 (v / v / v)) y después se recristalizó en hexano / acetato de etilo (1/1 (v / v)), de modo que el compuesto del título del objetivo se obtuvo como un sólido blanco (10,2 g, rendimiento: 70 %).

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,92 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,86 (1H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 4,93 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,99 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29-7,47 (7H, m)

(50C) (1S)-1-(4-benciloxifenil)-3-(triisopropilsililoxi)-propan-1-ol

40 El (1S) -1 (4-benciloxifenil) propan-1,3-diol (10,0 g, 38,7 mmol) producido en (50B) se disolvió en dimetilformamida (90 ml) y a ello se añadió imidazol (3,20 g, 47,0 mmol). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y a la misma se añadió cloruro de triisopropilsililo (8,70 ml, 40,7 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

45 A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora

(15,5 g, rendimiento: 97 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,02 - 1,16 (21H, m), 1,87 (1H, m), 1,96 (1H, m), 3,87-3,98 (3H, m), 4,93 (1H, ddd, J = 2,5, 2,9, 8,6 Hz), 5,05 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30-7,44 (5H, m)

(50D) (3S) -3-(4-benciloxifenil)-3-etoxipropiloxi triisopropilsilano

- 5 El (1S) -1 (4-benciloxifenil)-3(triisopropilsililoxi)-propan-1-ol (15,2 g, 36,7 mmol) producido en (50C) se disolvió en dimetilformamida (100 ml) y a ello se añadió yoduro de etilo (5,80 ml, 72,5 mmol). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y a la misma se añadió hidruro sódico (63 %, 2,2 g, 57,8 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 10 A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (14,3 g, rendimiento: 88 %).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,01-1,09 (21H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,76 (1H, m), 1,99 (1H, m), 3,24-3,40 (2H, m), 3,61 (1H, ddd, J = 5,5, 5,9, 10,2 Hz), 3,82 (1H, ddd, J = 5,1, 7,8, 10,2 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 5,1, 8,2 Hz), 5,05 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29-7,46 (5H, m)

(50E) 4-[(1S)-1-Etoxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil] fenol

- 20 El (3S) 3 (4-benciloxi-fenil) -3-etoxipropiloxitriisopropilsilano (14,1 g, 31,9 mmol) producido en (50D) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml) y una suspensión (24 ml) de níquel Raney (2800, fabricado por WR Grace) se añadió a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (11,2 g, rendimiento: 100 %).

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,01 - 1,07 (21H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,76 (1H, m), 1,99 (1H, m), 3,25-3,42 (2H, m), 3,60 (1H, ddd, J = 5,5, 5,9, 9,8 Hz), 3,81 (1H, ddd, J = 5,1, 7,8, 9,8 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 5,1, 8,2 Hz), 4,99 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz)

(50F) (1S)-4-Cloroindan-1-ol

- 30 A una mezcla de ácido fórmico (1,35 ml, 35,3 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30,3 mmol) se añadió una solución en diclorometano (6,0 ml) de 4-cloro-indan-1-ona (1,68 g, 10,1 mmol) producida de acuerdo con la descripción del Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46 (3), pág. 399-408 y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil) -1,2-difeniletanamina](mesitileno) rutenio (II) (314 mg, 0,504 mmol) a temperatura ambiente y, después, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 65:35 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (1,63 g, rendimiento: 96 %).

La configuración absoluta (S) del compuesto del título objetivo se confirmó convirtiendo el compuesto en un éster de á-metoxi-á- (trifluorometil) fenilacetato y de acuerdo con el procedimiento descrito en el Journal of the American Chemical Society, 1991, vol. 113 (11), pág. 4092-4096.

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,76 (1H, d, J = 7,0 Hz), 1,93-2,02 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,7-3,15 (1H, m), 5,29 (1H, dt, J = 6,3, 6,5 Hz), 7,20 (1H, t como, J = 7,3 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,3 Hz)

(50G) (3S)-3-(4-[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)etoxipropan-1-ol

- 50 El (1S)-4-cloroindan-1-ol (1,63 g, 9,67 mmol) producido en (50F) y el 4 - [(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil) oxi] propil] fenol (2,84 g, 8,05 mmol) producido en (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (40 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (2,54 g, 9,67 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (4,4 ml, 9,67 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 8 horas.

Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó aproximadamente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 65:35 (v / v)), de modo que se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y al mismo se añadió una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0M (12,5 ml, 12,5 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido incoloro (1,81 g, rendimiento: 65 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,89 (1H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 2,93-3,02 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,30-3,47 (2H, m), 3,75-3,86 (2H, m), 4,49 (1H, dd, J = 3,9, 9,4 Hz), 5,79 (1H, dd, J = 4,5, 6,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, t como, J = 8,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,35 (2H, m)

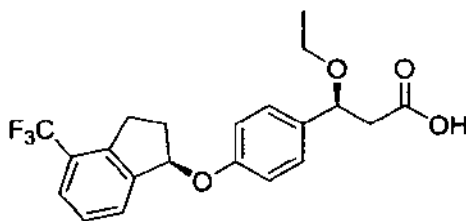
(50H) Ácido (3S)-3-(4-(((1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)etoxipropiónico

El (3S) 3 (4 - (((1R) -4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi} fenil) -3-etoxipropan-1-ol (1,50 g, 4,32 mmol) producido en (50G) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 50 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (135 mg, 0,865 mmol), clorito sódico (80%, 2,44 g, 21,6 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (1,70 ml, 0,865 mmol) se a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 55:45 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (1,32 g, rendimiento: 85 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,19 a 2,27 (1H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,5, 15,6 Hz), 2,94-3,01 (1H, m), 3,14 a 3,21 (1H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 3,9, 9,5 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 4,1, 6,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, de tipo t, J = 7,6 Hz), 7,25-7,34 (4H, m).

EM (FAB) m/z: 399 (M+K)+

<Ejemplo 51> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - (((1R)-4 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il) oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-202)



(51A) (1S)-4-(Trifluorometil)indan-1-ol

A una mezcla de ácido fórmico (0,995 ml, 26,2 mmol) y trietilamina (3,10 ml, 22,5 mmol) se añadió una solución en diclorometano (4,0 ml) de 4 (trifluorometil)-indan-1-ona (1,50 g, 7,49 mmol) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamina] (mesitileno) rutenio (II) (233 mg, 0,375 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas.

A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 65:35 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (1,49 g, rendimiento: 98 %).

La configuración absoluta (S) del compuesto del título objetivo se confirmó convirtiendo el compuesto en un éster de á-metoxi-á- (trifluorometil) fenilacetato y de acuerdo con el procedimiento descrito en el Journal of the American Chemical Society, 1991, vol. 113 (11), pág. 4092-4096.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,78-1,79 (1H, d, J = 6,7 Hz), 1,95-2,05 (1H, m), 2,51-2,62 (1H, m), 2,93-3,05 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 5,29 (1H, dt, J = 6,7, 6,7 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,6 Hz)

(51B) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propan-1-ol

- 5 El (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-il (1,48 g, 7,33 mmol) producido en (51A) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil) oxi] propil} fenol (2,34 g, 6,65 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (35 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (1,93 g, 7,33 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (3,35 ml, 7,33 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 10 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó aproximadamente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), de modo que se obtuvo un producto bruto. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin llevar a cabo procedimientos adicionales de purificación.

El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y al mismo se añadió una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0M (10,0 ml, 10,0 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas.

- 15 A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 85: 10 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (1,59 g, rendimiento: 63 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,81-1,90 (1H, m), 2,1-2,11 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,88 (1H, dd, J = 4,3, 6, 7 Hz), 3,6-3,16 (1H, m), 3,27-3,47 (3H, m), 3,75-3,86 (2H, m), 4,49 (1H, dd, J = 3,9, 9, 0 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,7, 6, 6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,0 Hz)

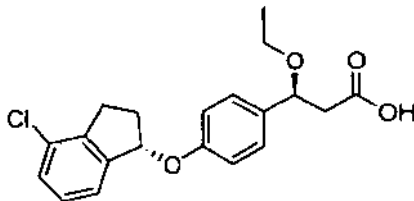
- 25 (51C) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propiónico

- El (3S) 3 (4 - {(1R) -4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} fenil) -ipropan-1-ol (1,59 g, 4,18 mmol) producido en (51B) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 50 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (131 mg, 0,836 mmol), clorito sódico (80%, 2,36 g, 20,9 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (1,65 ml, 0,836 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, ácido clorhídrico 1N, agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano: metanol= 100:0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (1,30 g, rendimiento: 79 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,22-2,31 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,1, 15,8 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,7, 15, 8 Hz), 3,7-3,17 (1H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,38-3,53 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,1, 9,7 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,5, 6,9 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz)

- 40 EM (FAB) m/z: 433 (M+K)+

<Ejemplo 52> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-200)



(52A) (1R)-4-Cloroindan-1-ol

- 45 A una mezcla de ácido fórmico (0,240 ml, 6,30 mmol) y trietilamina (0,750 ml, 5,40 mmol) se añadió una solución en diclorometano (1,0 ml) de 4-cloro-indan-1-ona (300 mg, 1,80 mmol) producida de acuerdo con la descripción del Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46 (3), pág. 399-408 y a la misma se añadió cloro [(1R, 2R) N (p-toluenosulfonil) -1,2-difeniletanamina](mesitileno) rutenio (II) (55 mg, 0,090 mmol) a temperatura ambiente y,

después, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 95:35 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (270 mg, rendimiento: 89 %).

- 5 La configuración absoluta (R) del compuesto del título objetivo se confirmó convirtiendo el compuesto en un éster de á-metoxi-á- (trifluorometil) fenilacetato y de acuerdo con el procedimiento descrito en el Journal of the American Chemical Society, 1991, vol. 113 (11), pág. 4092-4096.

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,76 (1H, d, J = 7,0 Hz), 1,93-2,02 (1H, m), 2,48-2,59 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,7-3,16 (1H, m), 5,30 (1H, dt, J = 6,2, 6,4 Hz), 7,21 (1H, t como, J = 7,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,3 Hz)

(52B) (3S)-3-(4-[[[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]-3-etoxipropionato de metilo

- 15 El (1R)-4-cloroindan-1-ol (169 mg, 1,00 mmol) producido en (52A) y el (3S) -3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de metilo (150 mg, 0,669 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) se disolvieron en tetrahidrofurano (4,0 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (260 mg, 1,00 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,450 ml, 1,00 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 80: 20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo (176 mg, rendimiento: 70 %).

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,18 a 2,28 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J = 5,0, 15,2 Hz), 2,55-2,66 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 2,92-3,02 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,31-3,45 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,72 (1H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 4,3, 7,1 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, de tipo, J = 7,8 Hz), 7,25-7,35 (4H, m)

(52C) Ácido (3S)-3-(4-[[[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico

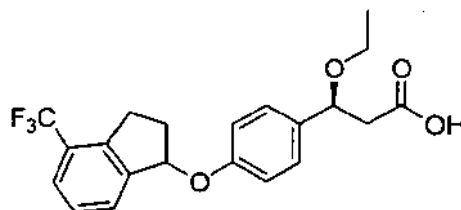
- 25 El (3S) 3 (4 - [[[(1S) -4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil] -3-etoxipropionato de metilo (174 mg, 0,464 mmol) producido en (52B) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y al mismo se añadió una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,700 ml, 1,39 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 30 Se añadió agua a la solución de reacción y a la misma se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,700 ml, 1,39 mmol) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 55:45 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (150 mg, rendimiento: 90 %).

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,18 a 2,28 (1H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 3,9, 16,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,6, 15,8 Hz), 2,93-3,02 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,1, 9,6 Hz), 5,79 (1H, dd, J = 4,3, 6,7 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,2, 8,0 Hz), 7,26-7,35 (4H, m).

EM (FAB) m/z: 399 (M+K)+

- 40 <Ejemplo 53> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[[(4 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi] fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-202)



(53A) 4-(trifluorometil)indan-1-ol

- 45 La 4 (trifluorometil)-indan-1-ona (300 mg, 1,50 mmol) se disolvió en metanol (2,5 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml), y se añadió borohidruro sódico (85 mg, 2,25 mmol) a 0 °C, y a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a

presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 67:33 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (291 mg, rendimiento: 96 %).

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,78-1,79 (1H, d, J = 6,7 Hz), 1,95-2,05 (1H, m), 2,62-2,51 (1H, m), 3,05-2,93 (1H, m), 3,30-3,20 (1H, m), 5,29 (1H, dt, J = 6,7, 6,7 Hz), 7,37 (1H, de tipo t, J = 7,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,6 Hz)

(53B) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil)propionato de metilo

10 El 4 (trifluorometil) indan-1-ol (200 mg, 0,986 mmol) producido en (53A) y el (3S) -3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de metilo (150 mg, 0,657mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) se disolvieron en tetrahidrofurano (4,0 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (260 mg, 0,986 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,450 ml, 0,986 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo (181 mg, rendimiento: 66 %).

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,22-2,32 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J = 4,7, 15,3 Hz), 2,56-2,69 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,6 hasta 3,17 (1H, m), 3,27-3,46 (3H, m), 3,70 (3H, s), 4,73 (1H, dd, J = 4,7, 0,9 Hz), 5,77 (1H, t ancho, J = 5,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, de tipo t, J = 7,5 Hz), 7,58-7,64 (2H, m)

20 (53C) ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil)propiónico

El (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil)propionato de metilo (181 mg, 0,443 mmol) producido en (53B) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y al mismo se añadió una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,665 ml, 1,33 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

25 Se añadió agua a la solución de reacción y a la misma se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,665 ml, 1,33 mmol) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 55:45 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (135 mg, rendimiento: 77 %).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,22-2,31 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,0, 15,7 Hz), 2,70-2,58 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,6, 15,7 Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,0, 9,6 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,9, 6,1 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, de tipo t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,58 (2H, m).

35 EM (FAB) m/z: 433 (M+K)+

Los compuestos de los Ejemplos que se muestran a continuación se produjeron de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1 a 53 mencionados anteriormente.

<Ejemplo 54-2 > Ácido (3S)-3-(4-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-85)

40 EM (ESI) m/z: 401 (M-H)⁻

<Ejemplo 54-3 > Ácido 3-(4-[[4-(difluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-104)

EM (ESI) m/z: 349 (M-H)⁻

45 **<Ejemplo 54-4> Ácido (3S)-3-(4-[[2,3-difluorobencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-108)**

EM (ESI) m/z: 335 (M-H)⁻

<Ejemplo 54-5 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[3(R)-1-fenilpiperidin-3-il]metoxifenil]-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-146)

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26-1,36 (1H, m), 1,71-1,92 (3H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J = 4,7, 15,6 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 9,8, 11,1 Hz), 2,76-2,87 (2H, m), 3,32-3,44 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 3,1, 12,1 Hz), 3,85-3,96 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,90 (2H,

d, J = 9,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,27 (4H, m)

<Ejemplo 54-6 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[(3S)-1-fenilpiperidin-3-il]metoxifenil)-propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-146)

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26-1,37 (1H, m), 1,71-1,92 (3H, m), 2,21-2,27 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 9,8, 11,8 Hz), 2,77-2,87 (2H, m), 3,34-3,46 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 3,1, 12,1 Hz), 3,86-3,95 (2H, m), 4,68 (1H, dd, J = 3,9, 9,4 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,28 (4H, m)

<Ejemplo 54-7 > Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(4-il-1-fenilpiperidin) metoxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-147)

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (1H, dd, J = 4,3, 13,0 Hz), 1,58 (1H, dd, J = 3,1, 12,7 Hz), 1,95-1,98 (3H, m), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,76 (2H, td, J = 2,3, 12,5 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,7 Hz), 3,36-3,36 (2H, m), 3,74 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,87 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,29 (4H, m)

<Ejemplo 54-8 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-46)

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 15,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,8, 16,0 Hz), 3,35-3,49 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,06 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23-7,28 (4H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 54-9 > Ácido 3-(4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-96)

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,3, 15,6 Hz), 3,37-3,46 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,22 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz)

<Ejemplo 54-10 > Ácido 3-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-101)

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 15,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,33-3,42 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,7, 9,4 Hz), 5,04 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26-7,33 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 54-11 > Ácido 3-(4-[[3-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-5-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-102)

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 3,9, 9,3 Hz), 5,05 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, s)

<Ejemplo 54-12 > Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(4-fluoro-1-naftil) metoxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-152)

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,35-3,46 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,43 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 10,1 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 7,60 (2H, t, J = 4,5 Hz), 8,04-8,06 (1H, m), 8,17 (1H, t, J = 4,7 Hz)

<Ejemplo 54-13 > Ácido 3-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-103)

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 900 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,34-3,44 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,07 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, s)

<Ejemplo 54-14 > Ácido 3-(4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-161)

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 900 MHz): δ 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 8,6, 15,2 Hz), 3,45-3,52 (2H, m), 4,83 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (2H, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,0, 9,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,1 Hz)

<Ejemplo 54-15 > Ácido (3S)-3-(4-[[3,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-118)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,7 Hz), 3,37-3,46 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,17 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, s)

<Ejemplo 54-16 > Ácido (3S)-3-(4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-120)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,0, 15,6 Hz), 3,35-3,43 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,7, 9,4 Hz), 5,09 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz)

<Ejemplo 54-17> Ácido (3S)-3-{4-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-122)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,3, 15,3 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,34-3,42 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,7, 9,4 Hz), 4,99 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,6Hz), 7,27-7,31 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,0 Hz)

<Ejemplo 54-18> Ácido (3S)-3-{4-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-123)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,3, 15,6 Hz), 3,34-3,44 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,03 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,2Hz), 7,23-7,28 (3H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,8 Hz)

<Ejemplo 54-19 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[2,3,5-trifluorobencil]oxi}fenil}-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-127)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 3,9, 15,6Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,34-3,46 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,7, 9,8 Hz), 5,06 (2H, s), 6,95-7,00 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32-7,39 (1H, m)

<Ejemplo 54-20 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-130)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,37-3,45 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,05 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26-7,35 (4H, m)

<Ejemplo 54-21 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-131)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 15,6Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,38-3,43 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,3 Hz), 5,03 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,6, 10,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,1 Hz)

<Ejemplo 54-22> Ácido (3S) -3-etoxi-3-{4 - [(4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-183)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,18-2,26 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,52-2,61 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,87 (2H, dd, J = 9,4, 15,6Hz), 3,02-3,10 (1H, m), 3,35-3,46 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,26-7,29 (3H, m)

<Ejemplo 54-23> Ácido (3S) -3-etoxi-3-{4 - [(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-184)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,16-2,24 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,52-2,61 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J = 3,9, 16,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,8, 16,0Hz), 2,86-2,92 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24-7,29 (3H, m)

<Ejemplo 54-24> Ácido (3S) -3-etoxi-3-{4 - [(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-192)

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15, 1 Hz), 2,85-2,94 (2H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,34-3,48 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 3,6, 6,7 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,26-7,28 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 54-25> Ácido (3S) -3-etoxi-3-{4 - [(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-193)

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,17-2,25 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J = 3,9, 15, 6 Hz), 2,84-2,90 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,03-3,11 (1H, m), 3,37-3,49 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,70 (1H, dd, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 4,7, 6,7 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 2,8, 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,28 (2H, m)

<Ejemplo 54-26> Ácido (3S) -3-{4 - [(4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-195)

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,23-2,30 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,7, 15,7 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 9,0, 15,6 Hz), 2,93-3,01 (1H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,72 (1H, dd, J = 4,6, 9,3 Hz), 5,74 (1H, dd, J = 3,9, 6,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,29 (3H, m)

<Ejemplo 54-27> Ácido (3S) -3-etoxi-3-{4 - [(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-185)

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,17-2,25 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,50-2,58 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,7 Hz), 2,86-2,92 (1H, m), 3,07-3,15 (1H, m), 3,35-3,46 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,7 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 3,9, 6,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz)

<Ejemplo 54-29> Ácido (3S) -3-{4 - [(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-197)

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,18-2,28 (1H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,0, 15,7 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,5, 15,7 Hz), 2,87-2,97 (1H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,0, 9,5 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 3,9, 6,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,6, 8,3 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz)

30 EM (FAB) m/z: 399 (M+K)+

<Ejemplo 54-30> Ácido (3S) -3-{4 - [(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-198)

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,18-2,27 (1H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 4,7, 6,7 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz)

EM (FAB) m/z: 399 (M+K)+

<Ejemplo 54-31> Ácido (3S) -3-{4 - [(4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil} etoxipropiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-201)

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,19-2,29 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,0, 15,8 Hz), 2,58-2,69 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,4, 15,8 Hz), 2,88-2,97 (1H, m), 3,08-3,17 (1H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,0, 9,4 Hz), 5,74 (1H, dd, J = 4,9, 6,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,32 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz)

EM (FAB) m/z: 417 (M+Na)+

<Ejemplo 54-32> Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(4-fluorobifenil-2-il)oxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo Nº 1-20)

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 4,0, 15,8 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 9,4, 15,8 Hz), 3,34-3,47 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,0, 9,4 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 2,5, 10,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,33 (3H, m), 7,34-7,44 (3H, m), 7,48-7,53 (2H, m)

EM (FAB) m/z: 403 (M+Na)+

<Ejemplo 54-33 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[6-trifluorometil]piridin-3-il]metoxi)fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-141)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,2, 15,7 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9, 3, 15,7 Hz), 3, 47-3, 35 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,2, 9,3 Hz), 5,17 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,80 (1H, s)

EM (FAB) m/z: 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

<Ejemplo 54-34 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[5-trifluorometil]-2-furil]metoxi)fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-168)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,0, 15,7 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9, 6, 15, 7 Hz), 3,35-3,49 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,0, 9,6 Hz), 5,04 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,78-6,81 (1H, m), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz)

EM (FAB) m/z: 397 ($\text{M}+\text{K}$)⁺

<Ejemplo 54-35 > Ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]oxi}fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-158)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,84 (1H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,73-2,82 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 2,87-2,95 (1H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,38 (1H, dd, J = 4,1, 4,1 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-7,22 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 1,5, 7,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz)

EM (FAB) m/z: 379 ($\text{M}+\text{K}$)⁺

<Ejemplo 54-36 > Ácido 3-etoxi-3-(4-[[4-trifluorometil]-1,3-tiazol-2-il]metoxi)fenil)-propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-167)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,1, 15,9 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,5, 15,9 Hz), 3,35-3,48 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,1, 9,5 Hz), 5,39 (2H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 0,8 Hz). EM (FAB) m/z: 414 ($\text{M}+\text{K}$)⁺

<Ejemplo 54-37> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [(5- (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-202)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,21-2,31 (1H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,87 (1H, dd, J = 9,8, 15, 7 Hz), 2,94-3,04 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 4,7, 6,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, s)

EM (FAB) m/z: 417 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

<Ejemplo 54-38> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-181)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,21-2,31 (1H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2, 66 (1H, dd, J = 4,0, 15,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,7, 15,9 Hz), 2,91-3,02 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,38-3,53 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,0, 9,7 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,7, 6,3 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97-7,05 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20-7,33 (2H, m)

EM (FAB) m/z: 367 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

<Ejemplo 54-39> Ácido (3S)-3-(4-[(2S)-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil)etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-201)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 900 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,19-2,29 (1H, m), 2, 66 (1H, dd, J = 4,0, 15,8 Hz), 2,58-2, 69 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,4, 15,8 Hz), 2,88-2,97 (1H, m), 3,08-3,17 (1H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,0, 9,4 Hz), 5,74 (1H, dd, J = 4,9, 6,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,32 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz)

EM (FAB) m/z: 433 ($\text{M}+\text{K}$)⁺

<Ejemplo 54-40> Ácido (3S)-3-(4 - [(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi] fenil) etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-182)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7, 0 Hz), 2,20-2, 31 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,1, 15,9 Hz), 2,60-2,70 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,5, 15,9 Hz), 2,86-2,96 (1H, m), 3,07-3,17 (1H, m), 3,37-3,51 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,1, 9,5 Hz), 5,73 (1H, dd, J = 5,0, 6,2 Hz), 6,78 (1H, dt, J = 2,0, 9,0 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,0, 7,8 Hz), 6,98 (2H, d, J =

8,6Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz)

EM (FAB) m/z: 401 (M+K)⁺

<Ejemplo 54-41 > Ácido 3-etoxi-3-{4 - [(6-metoxipiridin-2-il) metoxi] fenil} propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-145)

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 9,4, 16,0 Hz), 3,33-3,47 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,68 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,09 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz)

<Ejemplo 54-42 > Ácido 3-{4-[(3-[(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il] bencil)oxi]bencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-148)

- 10 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7, 0 Hz), 1,57-1,88 (4H, m), 2,65 (1H, dd, J = 5,5, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 8,6, 15,6 Hz), 3,26-3,42 (4H, m), 3,53-3,67 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 5,5, 8,6 Hz), 5,07 (2H, s), 6,84-6,99 (5H, m), 7,23-7,31 (3H, m)

<Ejemplo 54-43 > Ácido 3-[6-(3,4-diclorobenciloxi)piridin-3-il]-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 2-15)

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 5,4, 15,6 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 9,3, 15,6 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 5,4, 9,3 Hz), 5,33 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,10 (1H, s)

<Ejemplo 54-44 > Ácido 3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilmetoxi)fenil]-3-etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-164)

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,62 (1H, dd, J = 4,3, 16,0 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 9,4, 16,0 Hz), 3,33-3,46 (2H, m), 5,49 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,41 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,04 (1H, m)

<Ejemplo 54-45 > Ácido 3-etoxi-3-{4-[(5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]fenil}propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-165)

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,44 (3H, s), 2,63 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,33-3,46 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,20 (2H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 8,01, (2H, d, J = 7,8 Hz)

<Ejemplo 54-48> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[(1R)-6-metil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-215)

- 30 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz) , 2,24 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,05 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,37-3,51 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 4,7, 6,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (2H, m)

<Ejemplo 54-49> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {(1R, 3R)-3-metil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-216)

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0Hz), 1, 33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,33 (1H, ddd, J = 7,4, 8,2, 12,9 Hz), 2,48 (1H, ddd, J = 1,6, 7,0, 12,9 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 3,36-3,49 (2H, m), 3,73 (1H, m), 4,72 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 7,0, 7,4 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 54-50> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {(1R, 3S)-3-metil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-216)

- 40 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,07 (1H, ddd, J = 1,2, 1,8, 14,1 Hz), 2,61 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,36-3,51 (2H, m), 3,63 (1H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5, 61 (1H, dd, J = 1,2, 6,3 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz) 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 54-51> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[(1R)-5-metil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-217)

- 45 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,22 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,55 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6Hz), 3,13 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,33-3,51 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,69 (1H, dd, J = 3,9, 6,3 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,8 Hz)

50

<Ejemplo 54-52> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-5-cloro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi}fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-218)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,25 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,17 (1H, m), 3,30-3,48 (3H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,9 Hz), 5,68 (1H, dd, J = 4,3, 6,3 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 54-53> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-5-(trifluorometil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-222)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,25 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 2,98 (1H, m), 3,19 (1H, m), 3,37-3,51 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,7, 6,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50-7,52 (2H, m), 7,56 (1H, m)

<Ejemplo 54-54> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[(4- (trifluorometil) -6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-207)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,36 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,81 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,35-3,49 (2H, m), 4,68 (1H, m), 5,75 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,5 Hz)

<Ejemplo 54-55> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-7-metil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-223)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,33 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,50 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J = 4,7, 15,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 9,0, 15,2 Hz), 3,13 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,31-3,45 (2H, m), 4,72 (1H, dd, J = 4,7, 9,0 Hz), 5,76 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz)

<Ejemplo 59-56> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-224)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,22 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,59 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 5,5, 8,6, 16,0 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 3,00 (1H, ddd, J = 5,5, 9,0, 16,0 Hz), 3,36-3,50 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,8 Hz), 5,70 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 54-57> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-225)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 900 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,21 (3H, d, J = 1,6 Hz), 2,26 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 2,85 (1H, m), 3,06 (1H, m), 3,37-3,51 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 3,9, 9,4 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 3,5, 7,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,2, 10,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 5,1, 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 54-58> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-5-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-226)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,25 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,58 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 2,89 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,36-3,51 (2H, m), 4,69 (1H, dd, J = 3,9, 9,4 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 3,9, 6,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,29 (3H, m)

<Ejemplo 54-59> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[[(3S)-7-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-209)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,24 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,62-2,69 (3H, m), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,48-3,36 (2H, m), 4,62 (1H, dd, J = 2,8, 11,0 Hz), 4,72-4,67 (2H, m), 5,90 (1H, dd, J = 2,4, 6,3 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 54-60> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-6-hidroxi-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-219)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,64 (1H, s ancho), 2,21-2,29 (1H, m), 2,58-2,69 (2H, m), 2,87 (1H, dd, J = 9,0, 15,7 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,0 Hz), 5,69 (1H, dd, J = 4,7, 6,7 Hz), 6,96 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo 54-61> Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4 - [[[(1S,2S)-2-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-220)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 4, 7, 15,7$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 9,0, 15,6$ Hz), 3,37-3,47 (3H, m), 3,70 (1H, ddd, $J_{\text{HF}} = 19,6$ Hz, $J = 6,7, 19,6$ Hz), 4,73 (1H, dd, $J = 4,3, 9,0$ Hz), 2,85 (1H, dtd, $J_{\text{H,F}} = 51,2$ Hz, $J = 3,1,5,9$ Hz), 5,80 (1H, dd, $J_{\text{H,F}} = 16,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,08 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 7,7$ Hz), 7, 62 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

5 **<Ejemplo 54-62> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[[(1R)-6-metoxi-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-221)**

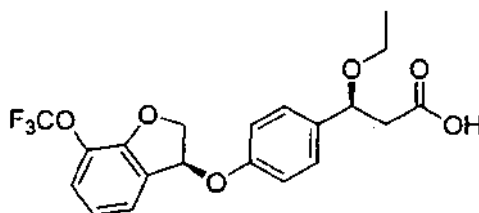
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,19-2,28 (1H, m), 2,59-2,66 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 3,9, 15,6$ Hz), 2,86 (1H, dd, $J = 9,4, 15,6$ Hz), 2,97-3,07 (1H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,38-3,51 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,70 (1H, dd, $J = 3,9, 9,4$ Hz), 5,71 (1H, dd, $J = 5,0, 7,0$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz)

EM (ESI) m/z : 423 (M-H^-)

<Ejemplo 54-63> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[[(1S)-4-(trifluorometil-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-202)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,22-2,30 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 4,3, 16,0$ Hz), 2,86 (1H, dd, $J = 9,4, 16,0$ Hz), 3,07-3,15 (1H, m), 3,28-3,37 (1H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,70 (1H, dd, $J = 3,9, 9,4$ Hz), 5,77 (1H, dd, $J = 4,3, 7,0$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

<Ejemplo 55> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[[(3S)-7 (trifluorometoxi) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-208)



(55A) Ácido [2-(Trifluorometoxi)fenoxi]acético

El 2-(trifluorometoxi) fenol (1,00 g, 5,61 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y al mismo se añadió hidruro sódico al (63 %, 320 mg, 8,40 mmol) a 0°C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió una suspensión de ácido bromoacético (0,95 g, 6,84 mmol) y dimetilformamida (5 ml) en hidruro sódico (63%, 425 mg, 11,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas.

A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 95: 5 a 84:16 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (1,16 g, rendimiento: 88 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4,73 (2H, s), 6,96 (1H, dd, $J = 1,2, 8,2$ Hz), 7,05 (1H, m), 7,24-7,31 (2H, m)

(55B) 7-(Trifluorometoxi)-1-benzofuran-3(2H)-ona

El ácido [2 (trifluorometoxi) fenoxi] acético (200 mg, 0,847 mmol) producido en (55A) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,26 mmol) y dimetilformamida (una gota) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y a ello se añadió cloruro de aluminio (340 mg, 2,55 mmol) a 0°C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

La solución de reacción se añadió a agua con hielo para detener la reacción. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (7 mg, rendimiento: 4 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,77 (2H, s), 7,15 (1H, dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 7,56 (1H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz) (55C) (3R)-7-(Trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

A una mezcla de ácido fórmico (0,20 ml, 5,3 mmol) y trietilamina (50 mg, 4,45 mmol) se añadió 7-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3(2H)-ona (160 mg, 0,734 mmol) producido en (55B) y a ello se añadió

La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 50: 50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (160 mg, rendimiento: 99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2,11 (1H, ancho), 4,55 (1H, dd, $J = 2,9, 10,7$ Hz), 4,65 (1H, dd, $J = 6,8, 10,7$ Hz), 5,43 (1H, dd, $J = 2,9, 6,8$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,3$ Hz)

(55D) {[[(3S)-3-Etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propil]oxi](triisopropil) silano

El (3R) -7 (trifluorometoxi) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (155 mg, 0,704 mmol) producido en (55C) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil) oxi] propil} fenil (207 mg, 0,587 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (185 mg, 0,705 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,32 ml, 0,704 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 horas.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 80= 0: 10 a 100:90 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (110 mg, rendimiento: 34 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,05-1,09 (21H, m), 1,17 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,78 (1H, m), 2,00 (1H, m), 3,27-3,43 (2H, m), 3,64 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,47 (1H, dd, $J = 5,1, 8,2$ Hz), 4,73 (1H, dd, $J = 3,1, 10,9$ Hz), 4,79 (1H, dd, $J = 6,6, 10,9$ Hz), 5,94 (1H, dd, $J = 3,1, 6,6$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 7,4, 8,2$ Hz), 7,23 (1H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)

(55E) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propan-1-ol

El {[[(3S) -3-etoxi-3-(4 - [[[(1R) 4 (trifluorometoxi) -2,3 dihidro-1 H-inden-1-il] oxi] fenil] propil] oxi] -(triisopropil)silano (110 mg, 0,198 mmol) producido en (55D) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (0,40 ml, 0,40 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 6 horas.

A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (60,0 mg, rendimiento: 76 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,84 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,80 (1H, ancho), 3,31-3,44 (2H, m), 3,76-3,81 (2H, m), 4,48 (1H, dd, $J = 3,9, 9,3$ Hz), 4,72 (1H, dd, $J = 2,9, 10,7$ Hz), 4,81 (1H, dd, $J = 6,3, 10,7$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J = 2,9, 6,3$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz), 7,24 (1H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 7,3$ Hz)

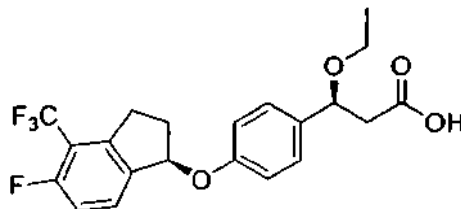
(55F) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(3S)-7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]oxi]fenil]propiónico

El (3S) 3 (4 - [[[(1R) -4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil] -ipropán-1-ol (60,0 mg, 0,151 mmol) producido en (55E) se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,9, 2 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-óxido (8,0 mg, 0,51 mmol) , clorito sódico (80%, 80 mg, 0,71 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,06 ML) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 3 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a 0 °C para ajustar el pH de la solución a 8 a 9, y a ello se añadió una solución acuosa de sulfito sódico. A continuación, el pH de la solución se ajustó a 3 a 4 con ácido clorhídrico 1 N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (46 mg, rendimiento: 74 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,0, 15,6 Hz), 3,35-3,48 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,0 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 3,1, 10,9 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 6,3, 10,9 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 3,1, 6,3 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,4 Hz)

5 **<Ejemplo 56> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[[(1R)-5-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-210)**



(56A) Ácido 3-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil] propiónico

10 El dietilfosonoacetato de etilo (4,71 g, 21,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y al mismo se añadió hidruro sódico al (63 %, 0,75 g, 19,7 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 3-fluoro-2-(trifluorometil) benzaldehído (2,88 g, 15,0 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos.

15 Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida.

La sustancia oleosa de color amarillo claro resultante se disolvió en etanol (20 ml) y se añadió 25% de hidróxido de paladio sobre carbono (2 g) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida.

20 La sustancia oleosa de color amarillo claro resultante se disolvió en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) y a esto se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (15 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas.

25 A la misma se añadió ácido clorhídrico 2N y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se lavó con hexano / acetato de etilo (95/5 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (2,21 g, rendimiento: 62 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,65-2,77 (2H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 7,04-7,23 (2H, m), 7,47 (1H, m)

30 (56B) 5-Fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ona

Al ácido 3 [3-fluoro-2-(trifluorometil) fenil] propiónico (1,00 g, 4,23 mmol) producido en (56A) se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (5 ml) a 0° C y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 6 horas.

35 La solución de reacción se añadió a agua para detener la reacción y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (740 mg, rendimiento: 80 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,74-2,78 (2H, m), 3,32-3,37 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,95 (1H, m)

40 (56C) (1S)-5-Fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ol

45 A una mezcla de ácido fórmico (1,00 ml, 26,5 mmol) y trietilamina (2,35 g, 23,2 mmol) se añadió 5-fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ona (740 mg, 3,39 mmol) producido en (56B) y a ello se añadió cloro[(1S,2S)-N-(p-toluenosulfonyl)- 1,2-difeniletanodiamina](mesitileno)rutenio (II) (70,0 mg, 0,133 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas.

La solución de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (710 mg, rendimiento: 95 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,83 (1H, ancho), 1,99 (1H, m), 2,53 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,31 (1H, m), 5,22 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,53 (1H, m)

(56D) $\{[(3\text{S}) -3\text{-etoxi-3-(4 - } \{[(1\text{R}) -5\text{-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} \} \text{ fenil) propil] oxi} \} \text{ (triisopropil) silano}$

El (1S) -5-fluoro-4-(trifluorometil) indan-1-ol (519 mg, 2,36 mmol) producido en (56C) y 4 - $\{[(1\text{S}) -1\text{-etoxi-3 - } \{[(\text{tri isopropilsilil) oxi} \} \text{ propil} \} \text{ fenol}$ (650 mg, 1,84 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (655 mg, 2,50 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (1,13 ml, 2,49 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 80= 0: 10 a 100:90 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (850 mg, rendimiento: 83 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,05-1,09 (21H, m), 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,78 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,24-3,44 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J = 4,6, 8, 6 Hz), 5,68 (1H, dd, J = 4,3, 6, 6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, m)

(56E) (3S) -3-etoxi-3-(4 - $\{[(1\text{R}) -5\text{-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} \} \text{ fenil) propan 1-ol}$

El $\{[(3\text{S}) -3\text{-etoxi-3-(4 - } \{[(1\text{R})-5\text{-fluoro-4 (trifluorometil) -2,3 dihidro-1H-inden-1-il] oxi} \} \text{ fenil) propil] oxi} \} \text{-(triisopropil)silano}$ (850 mg, 1,53 mmol) producido en (56D) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y a ello se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (2,00 ml, 2,00 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas.

A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (570 mg, rendimiento: 94 %).

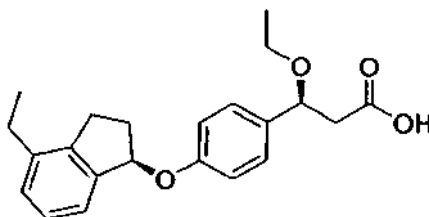
RMN de ^1H (CDCl_3 , 40 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,84 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,32-3,45 (2H, m), 3,76-3,81 (2H, m), 4,47 (1H, dd, J = 3,9, 9,3 Hz), 5,69 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (1H, m)

(56F) Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - $\{[(1\text{R}) -5\text{-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} \} \text{ fenil) propiónico}$

El (3S)-3-etoxi-3-(4- $\{[(1\text{R})-5\text{-fluoro-4-(trifluoro-metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}\}$ fenil)propan-1-ol (570 mg, 1,43 mmol) producido en (56E) se disolvió en acetonitrilo (6 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,9, 6 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidin- N-oxilo (23 mg, 0,15 mmol) , clorito sódico (80%, 390 mg, 3,45 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,55 ml) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 1,5 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a 0 °C para ajustar el pH de la solución a 8 a 9, y a ello se añadió una solución acuosa de sulfito sódico. A continuación, el pH de la solución se ajustó a 3 a 4 con ácido clorhídrico 1 N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (410 mg, rendimiento: 70 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,28 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,4, 15,6 Hz), 3,14 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,36-3,50 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,69 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,6, 10,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 4,3, 8,6 Hz)

<Ejemplo 57> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - {[(1R)-4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} fenil) propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-187)**(57A) 4-Etilindanona**

- 5 La 4-bromo-1-indanona (600 mg, 2,84 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml) y al mismo se añadieron boronato de etilo (105 mg, 8,52 mmol), óxido de plata (I) (274 mg, 7,10 mmol), carbonato potásico (196 mg, 8,52 mmol) y el complejo de dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] paladio (II) diclorometano (46 mg, 0,0568 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación, tras lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:10 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (421 mg, rendimiento: 92 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,70-2,75 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,4 Hz)

(57B) (1S)-4-Etilindan-1-ol

- A una mezcla de ácido fórmico (0,20 ml, 5,11 mmol) y trietilamina (0,61 ml, 4,38 mmol) se añadió una solución en diclorometano (6,0 ml) de 4-etilindan-1-ona (234 mg, 1,46 mmol producida en (57A) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamina] (mesitileno) rutenio (II) (45 mg, 0,073 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (232 mg, rendimiento: 98 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71 (1H, s ancho), 1,92-2,00 (1H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,62 (2H, c, J = 7,8 Hz), 2,78 (1H, ddd, J = 6,6, 8,2, 15,2 Hz), 3,03 (1H, ddd, J = 4,7, 8,6, 16,0 Hz), 5,25 (1H, dd, J = 6,2, 11,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz)

(57C) (3S)-3-etoxi-3-(4-{[(1R)-4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil)propan-1-ol

- 30 El (1S)-4-Etilindan-1-ol (193 mg, 1,19 mmol) producido en (57B) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil) oxi] propil} fenol (350 mg, 0,99 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (40 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (337 mg, 1,29 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,59 ml, 1,29 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 8 horas.
- 35 Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó aproximadamente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), de modo que se obtuvo un producto bruto. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y al mismo se añadió una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0M (0,98 ml, 0,98 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (220 mg, rendimiento: 65 %).

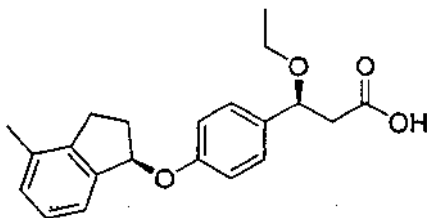
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,81-1,88 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,65 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,85 (1H, m), 3,10 (1H, ddd, J = 5,4, 8,6, 14,0 Hz), 3,30-3,46 (2H, m), 3,80 (2H, dd, J = 3,5, 7,8 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 3,9, 9,0 Hz), 5,76 (1H, dd, J = 4,3, 7,0 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,21-7,30 (4H, m)

(57D) ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propan-1-ol

El (3S) 3 (4 - [[[(1R) -4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil]propan-1-ol (220 mg, 0,65 mmol) producido en (57C) se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 25 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (10 mg, 0,065 mmol) , clorito sódico (80%, 118 mg, 1,30 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,13 ml, 0,065 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (218 mg, rendimiento: 95 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,18-2,26 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,62-2,67 (3H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,4, 15,7 Hz), 2,87-2,92 (1H, m), 3,10 (1H, ddd, J = 5,5, 8,6, 14,4 Hz), 3,35-3,49 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,76 (1H, dd, J = 3,9, 6,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,26-7,29 (3H, m)

<Ejemplo 58> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-4-metil-2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi] fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-183)



(58A) (1S)-4-metilindan-1-ol

A una mezcla de ácido fórmico (0,91 ml, 23,9 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 21,0 mmol) se añadió una solución en diclorometano (6,0 ml) de 4-metilindan-1-ona (1,00 g, 6,84 mmol) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S)-N (p-toluenosulfonil)1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (128 mg, 0,210 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (0,94 g, rendimiento: 93 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,68 (1H, d, J = 7,1 Hz), 1,92-2,00 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,45-2,54 (1H, m), 2,74 (1H, ddd, J = 6,2, 8,2, 14,8 Hz), 2,99 (1H, ddd, J = 5, 1,8, 6, 13,7 Hz), 5,26 (1H, dd, J = 7,0, 12,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,4 Hz)

(58B) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propan-1-ol

El (1S)-4-metilindan-1-ol (252 mg, 1,70 mmol) producido en (58A) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil) oxi] propil] fenol (500 mg, 1,42 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (40 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (484 mg, 1,85 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,84 ml, 1,85 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 8 horas.

Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó aproximadamente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), de modo que se obtuvo un producto bruto. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y al mismo se añadió una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0M (1,2 ml, 1,30 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (228 mg, rendimiento: 49 %).

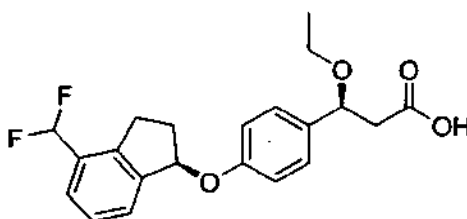
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,81-1,88 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,53-2,61 (1H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,06 (1H, ddd, $J = 5,4, 8,6, 14,5$ Hz), 3,30-3,46 (2H, m), 3,79-3,81 (2H, m), 4,48 (1H, dd, $J = 3,9, 9,0$ Hz), 5,76 (1H, dd, $J = 3,9, 6,6$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,24-7,28 (3H, m)

5 (58C) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propiónico

El (3S) 3 (4 - [[[(1R)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil]propan-1-ol (228 mg, 0,70 mmol) producido en (58B) se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 25 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (11 mg, 0,070 mmol) , clorito sódico (80%, 127 mg, 1,40 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,14 ml, 0,07 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 65:35 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (155 mg, rendimiento: 65 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,17-2,26 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,52-2,61 (1H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 4,3, 15,6$ Hz), 2,81-2,89 (2H, m), 3,06 (1H, ddd, $J = 5,5, 8,6, 14,5$ Hz), 3,36-3,49 (2H, m), 4,71 (1H, dd, $J = 4,3, 9,4$ Hz), 5,77 (1H, dd, $J = 3,9, 6,6$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,26-7,28 (3H, m)

20 <Ejemplo 59> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-4-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-211)



(59A) (1S)-4-Bromoindan-1-ol

A una mezcla de ácido fórmico (1,20 ml, 31,5 mmol) y trietilamina (3,76 ml, 27,0 mmol) se añadió una solución en diclorometano (6,0 ml) de 4-bromoindan-1-ona (1,90 g, 9,00 mmol) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S)-N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (168 mg, 0,270 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 65:35 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (1,90 g, rendimiento: 99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,77 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,93-2,01 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,83 (1H, dt, $J = 8,2, 16,4$ Hz), 3,08 (1H, ddd, $J = 4,3, 8,6, 16,5$ Hz), 5,32 (1H, dd, $J = 7,0, 12,5$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

(59B) (1S)-1-(aliloxi)-4-bromoindano

El (1S)-4-bromoindan-1-ol (1,82 g, 8,54 mmol) producido en (59A) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió hidruro sódico (358 mg, 9,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después se añadió, gota a gota, bromuro de alilo (0,82 ml, 9,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90:10 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (2,16 g, rendimiento: 100 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,05-2,14 (1H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,83 (1H, ddd, $J = 5,5, 8,6, 16,4$ Hz), 3,09 (1H, ddd, $J = 5,9, 8,6, 16,8$ Hz), 4,04-4,13 (2H, m), 5,04 (1H, dd, $J = 4,3, 6,6$ Hz), 5,20 (1H, dd, $J = 1,6, 10,2$ Hz), 5,33 (1H, dd, $J = 1,6, 17,2$ Hz), 5,91-6,01 (1H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 7,7, 7,8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

(59C) (1S) 1 (aliloxi) indan-4-carbaldehído

- 5 El (1S)-1-(aliloxi)-4-bromoindano (2,16 g, 8,53 mmol) producido en (59B) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y la solución resultante se enfrió hasta -78°C . Después, gota a gota se añadió *n*-butil-litio (1,55 M, 10,2 mmol, 7,13 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una corriente de nitrógeno durante 1 hora. Después, gota a gota se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,07 ml, 12,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas.

- 10 Después de elevar la temperatura de la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color amarillo (0,89 g, rendimiento: 52 %).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,12-2,20 (1H, m), 2,39-2,47 (1H, m), 3,20 (1H, ddd, $J = 5,5, 8,6, 14,1$ Hz), 3,46 (1H, ddd, $J = 5,5, 8,6, 14,1$ Hz), 4,07-4,17 (2H, m), 5,01 (1H, dd, $J = 4,7, 7,1$ Hz), 5,22 (1H, dd, $J = 1,9, 10,5$ Hz), 5,34 (1H, dd, $J = 1,5, 17,2$ Hz), 5,93-6,03 (1H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 10,2 (1H, s)

(59D) (1S)-1-(aliloxi)-4-(difluorometil)indan

- 20 El (1S) -1 (aliloxi) indan-4-carbaldehído (0,89 g, 4,40 mmol) producido en (59C) y trifluoruro de bis (2-metoxietil) amino-azufre (1,38 ml, 7,48 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) y gota a gota se añadió etanol (0,88 mmol, 0,051 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

- 25 A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 90: 10 (v/v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa de color amarillo (0,66 g, rendimiento: 67 %).

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,12-2,18 (1H, m), 2,36-2,44 (1H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 4,06-4,16 (2H, m), 4,99 (1H, dd, $J = 4,3, 6,6$ Hz), 5,21 (1H, dd, $J = 1,6, 10,6$ Hz), 5,34 (1H, dd, $J = 1,6, 17,2$ Hz), 5,93-6,02 (1H, m), 6,68 (1H, t, $J_{\text{H-F}}=55,5$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)

(59E) (1S)-4-(difluorometil)indan-1-ol

(1S) -1 (aliloxi) 4 (difluorometil) indan (0,60 g, 2,68 mmol) producido en (59D) y dihidridotetrakis (trifenilfosfina) rutenio (154 mg, 0,13 mmol) se disolvieron en etanol (10 ml), y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 2 horas.

- 35 El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en metanol (5,0 ml) y a ello se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (46 mg, 0,26 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 40 A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color amarillo (0,39 g, rendimiento: 79 %).

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,86 (1H, s ancho), 1,96-2,03 (1H, m), 2,50-2,59 (1H, m), 2,94 (1H, td, $J = 8,6, 7,4$ Hz), 3,16-3,24 (1H, m), 5,26 (1H, dd, $J = 5,9, 6,2$ Hz), 6,68 (1H, t, $J_{\text{H-F}}=55,5$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 7,5$ Hz)

(59F) (3S)-3-(4-(((1R)-4-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)etoxi)propan-1-ol

- 50 El (1S)-4-(difluorometil)indan-1-ol (313 mg, 1,70 mmol) producido en (59E) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil)oxi] propil} fenol (499 mg, 1,42 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (40 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (558 mg, 2,13 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,97 ml, 2,13 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 8 horas.

Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 95:5 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y al mismo se añadió una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0M (2,0 ml, 2,02 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (447 mg, rendimiento del 87%).

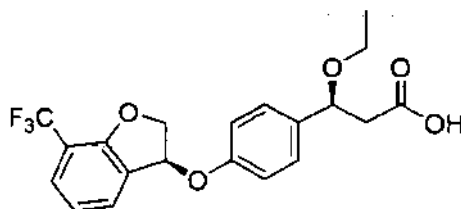
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,82-1,89 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 2,85 (1H, t, J = 4,7 Hz), 3,07 (1H, dt, J = 7,8, 7,0 Hz), 3,24-3,46 (3H, m), 3,78-3,82 (2H, m), 4,49 (1H dd, J = 3,9, 9,0 Hz), 5,76 (1H, dd, J = 4,7, 7,0 Hz), 6,71 (1H, t, $J_{\text{H-F}}=56,0$ Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz)

(59G) Ácido (3S)-3-(4-[[{(1R)-4-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil]etoxipropiónico

El (3S) 3 (4 - [[{(1R) -4-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} fenil]-3-etoxipropan-1-ol (447 mg, 1,23 mmol) producido en (59F) se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 25 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (19 mg, 0,123 mmol) , clorito sódico (80%, 223 mg, 2,46 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,24 ml, 0,123 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 65:35 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (404 mg, rendimiento: 87 %)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,26 (3H, t, J = 7, 5 Hz), 2,31-2,24 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,3 16 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 4,3, 16 Hz), 3,03-3,11 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 4,3, 9,4 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 4,3, 6,6 Hz), 6,71 (1H, t, $J_{\text{H-F}}=54,6$ Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (1H dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,4 Hz)

<Ejemplo 60> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[(S)-7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-170)



(60A) (3R) 7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

A una mezcla de ácido fórmico (60 μl , 1,56 mmol) y trietilamina (186 μl , 1,33 mmol) se añadió una solución en diclorometano (2,0 ml) de 7-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-ona (90 mg, 0,445 mmol producida en el Ejemplo 47 (47E) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (8,4 mg, 0,013 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 100:0 a 30: 70 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (86 mg, rendimiento: 95 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,95 (1H, d, J = 7,43 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 2,7, 11,0 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 6,7, 11,0 Hz), 5,43 (1H, dt, J = 2,7, 7,0 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,4 Hz)

(60B) (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[(3S)-7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi} fenil] propionato de metilo

El (3S)-3-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (80 mg, 0,357 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) y (3R)-7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (77 mg, 0,357 mmol) producido en (60A) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadieron trifenilfosfina (140 mg, 0,535 mmol) y una solución al 40% en tolueno de

azodicarboxilato de dietilo (250 µl, 0,535 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 60:40 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (50 mg, rendimiento: 34 %) .

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,33-3,42 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,71 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 2,7, 11,0 Hz), 4,83 (1H, dd, J = 6,7, 11,0 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 2,7, 6,7 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,4 Hz)

(60C) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(3S)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]oxi]fenil]propiónico

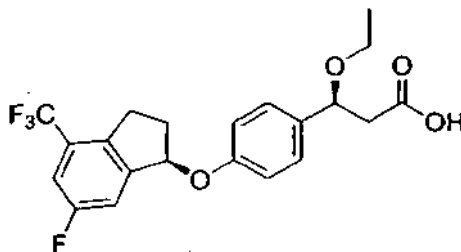
El (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[[(3S)-7 (trifluorometil) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] oxi] fenil] propionato de metilo (50 mg, 0,12 mmol) producido en (60B) se disolvió en metanol (5 ml) y etanol (3 ml) y al mismo se añadió una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (32 mg, rendimiento: 66 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 4,4, 15,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 9,3, 15,6 Hz), 3,37-3,47 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 4,4, 9,3 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 2,9, 10,7 Hz), 4,83 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 5,92-5,94 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,3 Hz)

EM (ESI) m/z: 395 (M-H)⁻

<Ejemplo 61> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-6-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1-H-inden-1-il] oxi] fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-212)



(61A) (2E)-3-[4-fluoro-2-(trifluorometil) fenil]acrilato de etilo

El dietilfosonoacetato de etilo (8,75 g, 39,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y al mismo se añadió hidruro sódico al (60 %, 1,98 g, 52,0 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió 4-fluoro-2-(trifluorometil) benzaldehído (5,00 g, 26,0 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (3,72g, rendimiento: 54 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,0, 15,6 Hz)

(61B) Ácido 3-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil] propiónico

El (2E) 3 [4-fluoro-2-(trifluorometil) fenil] acrilato de etilo (3,72 g, 14,2 mmol) producido en (61A) se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió 10% de hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de

reacción se filtró a través de un filtro de Celite y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo una sustancia oleosa incolora (3,88 g).

La sustancia oleosa incolora obtenida se disolvió en etanol (100 ml) y a esto se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (30 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 2 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (3,56 g, rendimiento: 100 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,67 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,19 (1H, dt, J = 2,7, 8,2 Hz), 7,34-7,38 (2H, m)

(61C) 6-Fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ona

Al ácido 3 [4-fluoro-2-(trifluorometil) fenil] propiónico (3,40 g, 14,4 mmol) producido en (61B) se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (30 ml) a 0° C y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 20 minutos.

La solución de reacción se añadió a agua para detener la reacción y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (2,58 g, rendimiento: 82 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,79-2,82 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, s)

(61D) (1S)-6-Fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ol

A una mezcla de ácido fórmico (391 μl , , 10,2 mmol) y trietilamina (1,21 ml, 8,71 mmol) se añadió una solución en diclorometano (5 ml) de 6-fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ona (633 mg, 2,90 mmol) producida en (61C) y a la misma Se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiazamina] (mesitileno) rutenio (II) (54,8 mg, 0,087 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (573 mg, rendimiento: 90 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 1,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 1,99-2,06 (1H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 2,90-2,96 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 5,23 (1H, dt, J = 6,4, 6, 8 Hz), 7,24-7,30 (2H, m)

(61E) {[(3S) -3-etoxi-3-(4 - {[(1R) -6-fluoro-4-(trifluorometil) -2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} fenil) propil] oxi} - (triisopropil) silano

El (1S) -6-fluoro-4-(trifluorometil) indan-1-ol (573 mg, 2,60 mmol) producido en (61D) y 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(tri isopropilsilil) oxi] propil} fenol (918 mg, 2,60 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (1,37 g, 5,20 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (2,00 ml, 4,32 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó aproximadamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 100= 0: a 50:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (1,27 g, rendimiento: 88 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,07-1,09 (21H, m), 1,17 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,76-1,82 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,63-2,70 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,23-3,30 (1H, m), 3,29-3,35 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,63- 3,67 (1H, m), 3,83-3,88 (1H, m), 4,47 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 5,72 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26- 7,33 (4H, m)

(61F) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propan-1-ol

El [[(3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propil]oxi)-(trisisopropil)silano (1,20 g, 2,16 mmol) producido en (61E) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (4,5 ml, 4,50 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (0,647 g, rendimiento: 75 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 6, 8 Hz), 1,82-1,88 (1H, m), 2,01-2,09 (1H, m), 2,25-2,31 (1H, m), 2,64-2,71 (1H, m), 2,79 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,02-3,08 (1H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,78-3,81 (2H, m), 4,48 (1H, dd, J = 3,9, 9,3 Hz), 5,72 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,31 (4H, m)

(61G) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propiónico

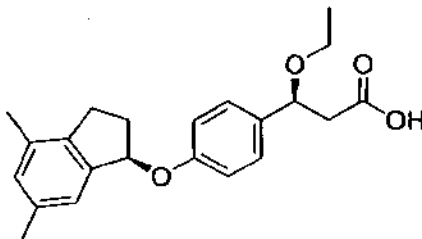
El (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-6-fluoro-4-(trifluoro-metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propan-1-ol (587 mg, 1,47 mmol) producido en (61F) se disolvió en acetonitrilo (14 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 14 ml), 2, 2, 14, 14-tetrametilpiperidin- N-oxilo (23 mg, 0,147 mmol), clorito sódico (80%, 328 mg, 2,94 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,280 ml, 0,147 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a 0 °C para ajustar el pH de la solución a 8 a 9, y a ello se añadió una solución acuosa de sulfito sódico. A continuación, el pH de la solución se ajustó a 3 a 4 con ácido clorhídrico 1 N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v/v)), de modo que se obtuvo un producto bruto como un sólido. Este sólido se lavó con hexano/acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (370 mg, rendimiento: 61 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,23-2,32 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,64-2,72 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 3,01-3,10 (1H, m), 3,22-3,31 (1H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,73 (1H, dd, J = 5,5, 6,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,26-7,32 (4H, m)

EM (ESI) m/z: 411 (M-H) $^-$

<Ejemplo 62> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-213)



(62A) (2E)-3-(2,4-dimetilfenil) acrilato de etilo

El dietilfosonoacetato de etilo (10,0 g, 44,7 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y al mismo se añadió hidruro sódico al (60 %, 2,10 g, 55,9 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió 2,4-dimetilbenzaldehído (5,00 g, 37,3 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v/v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (6,87 g, rendimiento: 90 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,34 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,41 (3H, s), 4,26 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 6,33 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 16,0$ Hz)

(62B) Ácido 3 (2,4-dimetilfenil) propiónico

5 El (2E)-3-[2,4-dimetilfenil]acrilato de etilo (6,87 g, 33,6 mmol) producido en (62A) se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió 5 % de carbono sobre paladio (1,20 g) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo una sustancia oleosa incolora.

10 La sustancia oleosa incolora obtenida se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml) y a esto se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (30 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

15 El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 2 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (5,63 g, rendimiento: 94 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 2,29 (6H, s), 2,62 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,98 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

(62C) 4,6-Dimetilindan-1-ona

20 Al ácido 3 (2,4-dimetilfenil) propiónico (5,63 g, 14,4 mmol) producido en (62B) se añadió ácido polifosfórico (138 g), y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 hora.

25 La solución de reacción se añadió a agua para detener la reacción y la materia orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (4,62 g, rendimiento: 91 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,32 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,68-2,71 (2H, m), 2,96-2,99 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,40 (1H, s)

30 (62D) (1S)-4,6-dimetilindan-1-ol

A una mezcla de ácido fórmico (395 μl , 10,5 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 9,00 mmol) se añadió una solución en diclorometano (5 ml) de 4,6-etilindan-1-ona (480 mg, 3,00 mmol) producida en (62C) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (37 mg, 0,060 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante 3 horas.

35 La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (423 mg, rendimiento: 87 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 1,63 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,92-1,98 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,45-2,52 (1H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 5,22 (1H, dt, $J = 4,9, 6,8$ Hz), 6,92 (1H, s), 7,07 (1H, s)

40 (62E) {[(3S)-3-(4-[(1R)-4,6-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil)-3-etoxipropil]oxi}(triosopropil)silano

45 El (1S)-4,6-dimetilindan-1-ol (423 mg, 2,60 mmol) producido en (62D) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triosopropilsilil) oxi] propil} fenol (835 mg, 2,37 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (932 mg, 3,55 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (1,60 ml, 3,55 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0: a 50:50 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (669 mg, rendimiento: 57 %).

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,06-1,07 (21H, m), 1,17 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,76-1,84 (1H, m), 1,98-2,06 (1H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,51-2,59 (1H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 4,45 (1H, dd, $J = 5,1, 8,2$ Hz), 5,71 (1H, dd, $J = 4,3, 7,0$ Hz), 6,96 (1H, s), 6,97 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,09 (1H, s), 7,25 (2H, d, $J = 8,6$ Hz)

(62F) (3S)-3-(4-[[[(1R)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxi)propan-1-ol

El [[(3S)-3-(4-[[[(1R)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]-3-etoxipropil]oxi)](triisopropil)silano (669 mg, 1,35 mmol) producido en (62E) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y a ello se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (3,0 ml, 3,00 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 30:70 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (316 mg, rendimiento: 69 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 6, 8 Hz), 1,82-1,88 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,52-2,59 (1H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 3,9, 6,4 Hz), 2,97-3,03 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,78-3,81 (2H, m), 4,48 (1H, dd, J = 3,9, 8,8 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 3,9, 6,8 Hz), 6,97 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz)

(62G) Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxi)propiónico

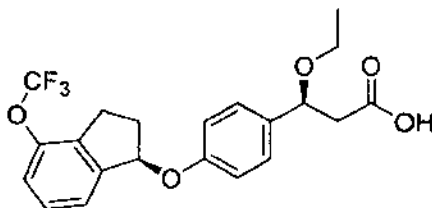
El (3S) 3 (4 - [[[(1R) -4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil]-3-etoxipropan-1-ol (316 mg, 0,928 mmol) producido en (62F) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 8 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (15 mg, 0,093 mmol), clorito sódico (80%, 226 mg, 1,86 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,19 ml, 0,093 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a 0 °C para ajustar el pH de la solución a 8 a 9, y a ello se añadió una solución acuosa de sulfito sódico. A continuación, el pH de la solución se ajustó a 3 a 4 con ácido clorhídrico 1 N y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 0:100 (v / v)), de modo que se obtuvo un producto bruto como un sólido. Este sólido se lavó con hexano mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (212 mg, rendimiento: 64 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,18-2,23 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,52-2,59 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,77-2,82 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 9,8, 15,6 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 3, 9, 9,8 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 3,9, 6,4 Hz), 6,97 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz)

EM (ESI) m/z: 353 (M-H)⁻

<Ejemplo 63> Ácido (3S) -3-etoxi-3-(4 - [[[(1R)-4 (trifluorometoxi) -2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil] propiónico (compuesto ilustrativo N° 1-214)



(63A) (2E)-3-[2-(trifluorometoxi) fenil]acrilato de etilo

A una suspensión de hidruro sódico (aproximadamente 63%, oleosa, 1,93 g, 50,6 mmol) y tetrahidrofurano (80 ml) se añadió lentamente una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de fosonoacetato de metildimetilo (7,3 ml, 50,6 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A ello se añadió lentamente una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 2 (trifluorometoxi)benzaldehído (8,01 g, 42,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 85:15 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa incolora (12,2 g, cuantitativo).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): δ 3,83 (3H, s), 6,49 (1H, d, $J = 16,1\text{ Hz}$), 7,35-7,28 (2H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 7,8, 1,5\text{ Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 16,1\text{ Hz}$)

(63B) Ácido 3 [2 (trifluorometoxi) fenil] propiónico

5 A una solución en metanol de (2E) 3 [2 (trifluorometoxi) fenil] acrilato de metilo (12,2 g, 49,6 mmol) producido en (63A), se añadió 10% de paladio sobre carbono (1,10 g) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de sustituir el sistema de reacción con nitrógeno, se añadió diclorometano (90 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de un filtro de Celite. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin llevar a cabo procedimientos adicionales de purificación.

10 El producto bruto obtenido se disolvió en metanol (80 ml) y a esto se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (42 ml, 84 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir agua a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (42 ml, 84 mmol) y la materia orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (8,86 g, rendimiento: 76 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,69 (2H, t, $J = 7,7\text{ Hz}$), 3,03 (2H, t, $J = 7,7\text{ Hz}$), 7,20-7,33 (4H, m)

(63C) 4-(Trifluorometoxi)indan-1-ona

20 Al ácido 3-[2-(trifluorometoxi)fenil] propiónico (1,06 g, 4,53 mmol) producido en (63B) se añadió ácido polifosfórico (20 g) y la mezcla resultante se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Después de añadir agua helada a la solución de reacción, la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como una sustancia oleosa de color naranja claro (336 mg, rendimiento: 34 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,75 (2H, t, $J = 5,9\text{ Hz}$), 3,19 (2H, t, $J = 5,9\text{ Hz}$), 7,51-7,42 (2H, m), 7,73 (1H, dd, $J = 7,1, 1,6\text{ Hz}$)

(63D) (1 S) 4 (trifluorometoxi) indan-1-ol

30 A una mezcla de ácido fórmico (0,225 ml, 5,85 mmol) y trietilamina (0,70 ml, 5,02 mmol) se añadió una solución en diclorometano (1,2 ml) de 4-(trifluorometoxi)indan-1-ona (362 mg, 1,67 mmol) producida en (63C) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (50 mg, 0,084 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 70:30 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (361 mg, rendimiento: 99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,79 (1H, s ancho), 1,94-2,03 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 3,08-3,17 (1H, m), 5,30 (1H, t, $J = 6,0\text{ Hz}$), 7,15 (1H, d ancho, $J = 7,9\text{ Hz}$), 7,30 (1H, de tipo t, $J = 7,6\text{ Hz}$), 7,37 (1H, d, $J = 7,4\text{ Hz}$)

40 (63E) (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propionato de metilo

45 El (1S)-4-(trifluorometoxi)indan-1-ol (143 mg, 0,655 mmol) producido en (63D) y el (3S) -3-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de metilo (110 mg, 0,504 mmol) producido en el Ejemplo 41 (41C) se disolvieron en tetrahidrofurano (2,5 ml) y a ellos se añadieron trifenilfosfina (175 mg, 0,655 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,300 ml, 0,655 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora (141 mg, rendimiento: 66 %).

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,16 (3H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$), 2,19-2,29 (1H, m), 2,59 (1H, dd, $J = 15,1,4,9\text{ Hz}$), 2,54-2,67 (1H, m), 2,83 (1H, dd, $J = 15,1,8, 9\text{ Hz}$), 2,93-3,04 (1H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,31-3,45 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,72 (1H, dd, $J = 8,9, 4,9\text{ Hz}$), 5,78 (1H, dd, $J = 7,0, 4,7\text{ Hz}$), 6,98 (2H, d, $J = 9,0\text{ Hz}$), 7,20 (1H, d ancho, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,30 (2H, d, $J = 9,0\text{ Hz}$), 7,26-7,33 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 7,4\text{ Hz}$)

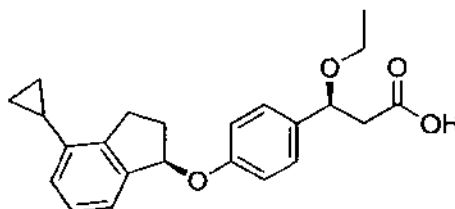
(63F) Ácido (3S)-3-etoxi-3-(4-[[[(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]propiónico

El (3S)-3-etoxi-3-(4 - {[(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi} fenil)propionato de metilo (141 mg, 0,332 mmol) producido en (63E) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) y a ello se añadió una solución 2 N acuosa de hidróxido sódico (0,500 ml, 1,00 mmol) y agua (0,500 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,500 ml, 1,00 mmol) y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (135 mg, rendimiento: 99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,20-2,29 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 15,8, 4,0 Hz), 2,58-2,69 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 15,8, 9,6 Hz), 2,94-3,04 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,71 (1H, dd, J = 9,6, 4,0 Hz), 5,79 (1H, dd, J = 6,9, 4,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d ancho, J = 7,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,34 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,4 Hz)

EM (FAB) m/z: 449 ($\text{M}+\text{K}$)⁺

<Ejemplo 64> Ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico (compuesto ilustrativo N° 1-190)



(64A) 4-ciclopropilindan-1-ona

A una solución en tolueno (6. 0 ml) de 4-bromoindan-1-ona (300 mg, 1,42 mmol) se añadió secuencialmente agua (0,30 ml), borato de ciclopropilo (158 mg, 1,85 mmol), fosfato potásico (1,05 g, 4,97 mmol), triclorhexilfosfina (una solución 0,48 M en tolueno, 0,295 ml, 0,142 mmol) y acetato de paladio (16 mg, 0,071 mmol) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 80:20 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido de color amarillo claro (211 mg, rendimiento: 86 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 0,71-0,77 (2H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,20 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,4 Hz)

(64B) (1S)-4-ciclopropilindan-1-ol

A una mezcla de ácido fórmico (0,164 ml, 4,31 mmol) y trietilamina (0,510 ml, 3,68 mmol) se añadió una solución en diclorometano (1,5 ml) de 4-ciclopropilindan-1-ona (211 mg, 1,23 mmol) producida en (64A) y a la misma se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (23 mg, 0,037 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción de nuevo se añadió cloro [(1S, 2S) N (p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanadiamina] (mesitileno) rutenio (II) (15 mg, 0,025 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 75:25 (v / v)), mediante lo cual el compuesto del título objetivo se obtuvo como un sólido blanco (207 mg, rendimiento: 97 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0,66-0,71 (2H, m), 0, 91-0, 98 (2H, m), 1,66 (1H, s ancho), 1,84-1,92 (1H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,48-2,57 (1H, m), 2,84-2,93 (1H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 5,26 (1H, s ancho), 6,82 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,4 Hz)

(64C) (3S)-3-(4-[[[(1R)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropan-1-ol

El (1S)-4-ciclopropilindan-1-ol (207 mg, 1,19 mmol) producido en (64B) y el 4 - {(1S) -1-etoxi-3 - [(triisopropilsilil) oxi] propil] fenol (504 mg, 1,43 mmol) producido en el Ejemplo 50 (50E) se disolvieron en tetrahidrofurano (5,0 ml) y a esto se añadieron trifenilfosfina (375 mg, 1,43 mmol) y una solución al 40% en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,650

ml, 1,43 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó aproximadamente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 91:9 (v / v)), de modo que se obtuvo un producto bruto. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin llevar a cabo procedimientos adicionales de purificación.

El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml) y al mismo se añadió una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0M (1,40 ml, 1,40 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 40:60 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (198 mg, rendimiento: 47 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 0,67-0,72 (2H, m), 0,93-0,98 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,81-1,94 (2H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 2,88 (1H, s ancho), 2,97-3,06 (1H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,30-3,47 (2H, m), 3,77-3,84 (2H, m), 4,48 (1H, dd, J = 9,2, 4,1Hz), 5,77 (1H, dd, J = 6,8, 4,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23-7,28 (1H, m)

(64D) ácido (3S)-3-(4-[[[(1R)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]etoxipropiónico

El (3S) 3 (4 - [[[(1R) -4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] oxi] fenil]-3-etoxipropan-1-ol (198 mg, 0,562 mmol) producido en (64C) se disolvió en acetonitrilo (6,0 ml) y secuencialmente se añadió un tampón fosfato (pH 6,8, 6,0 ml), 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin- N-oxilo (17,5mg, 0,112 mmol) , clorito sódico (80%, 318 mg, 2,81 mmol) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5%) (0,215 ml, 0,112 mmol) se a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadieron agua (6 ml) y una solución acuosa 2 N de NaOH (1 ml), y la mezcla resultante se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito sódico a 0 °C. A ello se añadió ácido clorhídrico 2N para ajustar el pH de la solución a 3 a 4, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y una solución de cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90: 10 a 50:50 (v / v)), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título objetivo como un sólido blanco (186 mg, rendimiento: 90 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 0,67-0,73 (2H, m), 0,92-0,99 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 16,0, 3,8 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 16,0, 9,6 Hz), 2,97-3,06 (1H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,36-3,53 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 9,6, 3,8 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 6,9, 4,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23-7,31 (1H, m)

EM (FAB) m/z: 405 (M+K)⁺

<Ejemplo de ensayo 1>

Ensayo de la tolerancia a la glucosa oral

(1) Animal usado

Ratas genéticamente obesas con alteración de la tolerancia a la glucosa disponibles en el mercado (ratas Crlj:ZUC-Lepr^{fa}/Lepr^{fa}, macho, 11 semanas de edad en el momento del uso, adquiridas en Charles River Laboratories Japan, Inc.)

(2) Procedimiento experimental y resultados

Se crío previamente a las ratas durante 2 semanas alimentándolas con pienso de laboratorio (FR-2, Funabashi Farm Co., Ltd) a voluntad. A continuación, las ratas se mantuvieron en ayunas durante de 15 a 18 horas y se usaron como animales de ensayo. Se preparó una suspensión de tal manera que la concentración de un compuesto de ensayo se redujo en un intervalo de 0,075 a 0,25 mg / ml usando una solución al 0,5% de metilcelulosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El compuesto de ensayo se administró a las ratas (6 ratas en cada grupo) por vía oral mediante sonda a una dosis de 0,3 a 1 mg / kg. A las ratas del grupo control se administró por vía oral una solución al 0,5% de metilcelulosa a una dosis de 4 ml / kg. La carga de glucosa oral se realizó de tal manera que una solución de glucosa (inyección de glucosa al 50% de Otsuka, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) se administró por vía oral a una dosis de 2 g / kg a los 30 minutos de la administración del compuesto de ensayo.

La sangre se extrajo de la vena de la cola de cada rata y se midieron los niveles de glucosa en sangre después de 30 minutos de la carga de glucosa oral usando un medidor de glucosa en sangre completamente automático (Glucoroder GXT, A & T Corporation), y se calculó el índice de reducción de la glucemia (%) se calcula a partir de la siguiente

ecuación. El índice de reducción de la glucemia se muestra en la Tabla 3.

Índice de reducción de la glucemia (%)= $[1 - (\text{niveles de glucemia en el grupo de administración del compuesto de ensayo}) / (\text{niveles de glucemia en el grupo control})] \times 100$

[Tabla 3]

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Índice de reducción de la glucemia (%)	Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Índice de reducción de la glucemia (%)
1	1	25	53	1	41
16	1	39	55	0,3	38
17	1	38	56	0,3	40
18	1	35	57	1	50
20	1	15	58	1	35
23	1	16	59	0,3	32
24	1	37	60	1	48
25	1	39	61	0,3	34
49	1	37	62	0,3	33
50	1	38	63	1	45
51	1	42	64	0,3	30
52	1	15			

5

Adicionalmente se centrifuga la sangre extraída y se separa el plasma. El plasma se desproteiniza y, a continuación, se somete a sistemas de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas, y se calcula la concentración del compuesto. Sobre la base de la concentración obtenida del compuesto se pueden calcular la concentración máxima en sangre del compuesto, la AUC, la semivida, y similares usando software de análisis tales como WinNonlin (Pharsight, Inc.).

10

<Ejemplo de ensayo 2>

Prueba de evaluación del efecto de aumento sobre la secreción de insulina

El nivel de insulina en plasma se mide para cada una de las muestras de sangre recogidas en el momento de la prueba de tolerancia oral a la glucosa. El nivel de insulina se mide mediante un radioinmunoensayo usando un kit de RIA de insulina de rata (Millipore Corporation).

15

A partir de las pruebas anteriores se descubre que el compuesto de la invención tiene un efecto potenciador sobre la secreción de insulina.

A partir de las pruebas anteriores se descubre que el compuesto de la invención tiene un excelente efecto de reducción de la glucosa en sangre, que potencia el efecto potenciador sobre la secreción de insulina, el efecto inhibidor sobre la glucosa en sangre posprandial, el efecto de mejora de la tolerancia alterada a la glucosa, y similares. Adicionalmente, se puede confirmar mediante un procedimiento habitual que el compuesto de la invención tiene una excelente cinética in vivo, es menos probable que forme un metabolito reactivo, tiene una proporción de unión a proteínas del plasma baja, tiene una alta solubilidad en agua, es menos probable que sea metabolizado por una enzima tal como UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), o el citocromo P450 (CYP), puede disociarse suficientemente del citocromo P450 (CYP), efecto inhibidor, efecto inductor de CYP o toxicidad (tales como la citotoxicidad o efecto inhibidor de la cadena respiratoria), y así sucesivamente. De acuerdo con lo anterior, el compuesto de la invención se considera que es útil como agente preventivo o terapéutico para la hiperglucemia, diabetes mellitus y afecciones patológicas o enfermedades asociadas con estas enfermedades.

20

25

<Ejemplos de preparación>

(1) Cápsula

Compuesto 1 de Ejemplo	10 mg
Lactosa	110 mg
Almidón de maíz	57 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Total	180 mg

- 5 Los polvos de los respectivos componentes que se muestran anteriormente se mezclan bien y se envasan en cápsulas, de modo que se puede producir una preparación en cápsula.

(2) Comprimido

Compuesto 20 de Ejemplo	10 mg
Lactosa	86 mg
Almidón de maíz	42 mg
Celulosa microcristalina	6 mg
Hidroxipropilcelulosa	5 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	150 mg

- 10 Los polvos de los respectivos componentes que se muestran anteriormente se mezclan bien y se moldean por compresión en forma de comprimidos que tienen cada uno un peso de 150 mg. Si es necesario, estos comprimidos pueden recubrirse con un azúcar o una película.

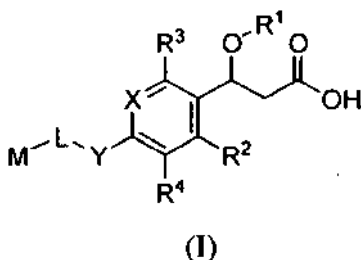
(3) Gránulo

Compuesto 52 de Ejemplo	10 mg
Lactosa	710 mg
Almidón de maíz	210 mg
Celulosa microcristalina	40 mg
Hidroxipropilcelulosa	30 mg
Total	1000 mg

- 15 Los polvos de los respectivos componentes mostrados anteriormente se mezclan bien y se añade una solución acuosa de un aglutinante y la mezcla resultante se amasa. Entonces, se da forma al material amasado en gránulos y se seca. Los gránulos secos se fuerzan a través de una rejilla usando una máquina de trituración, granulación y reducción de tamaño, de modo que se puede producir una preparación de gránulos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) siguiente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



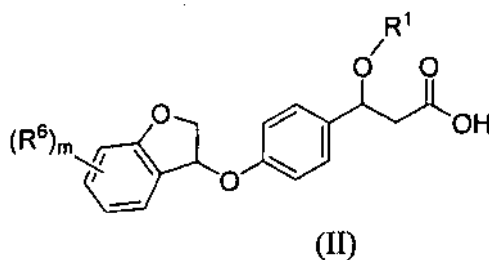
en la que X representa =C(R⁵)- o =N-; Y representa -O-; L representa un grupo alquileo C1-C3 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C3 o un grupo alquilo C1-C3, o un enlace; M representa un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo opcionalmente condensado con un grupo fenilo o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente α), o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α); R¹ representa un grupo etilo; R², R³, R⁴, y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno; y el grupo sustituyente α incluye un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con uno grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo ariloxi C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo hidroxil, un grupo formilo, un grupo haloalquilo C1-C6 carbonilo, metoxiacetilo o acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxiamino C1-C6, un grupo formilamino, un grupo haloalquilcarbonilamino C1-C6, metoxiacetilamino o acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino C1-C6 alifático opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10, un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6).

2. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es =C(R⁵)-.

3. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L es un enlace o un grupo alquileo C1-C3.

4. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que M es un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo opcionalmente condensado con un grupo fenilo y además opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α), un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente α).

5. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula general (II) siguiente:



en la que R¹ representa un grupo etilo; m representa un número entero de uno cualquiera de 0 a 3; R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con uno grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo ariloxi C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo

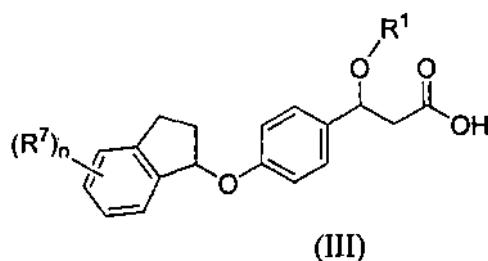
hidroxi, un formilo, un grupo haloalquil C1-C6- carbonilo, un grupo metoxiacetilo o acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxi-amino C1-C6, un formilamino, un grupo haloalquilo C1-C6 carbonilamino, metoxiacetilamino o acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10 o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6).

6. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que m es 1 o 2.

7. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que los R^6 pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo haloalcoxi C1-C6.

8. Un compuesto o farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que los R^6 pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un grupo haloalquilo C1-C6 o un grupo haloalcoxi C1-C6.

9. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula general (III) siguiente:



en la que R^1 representa un grupo etilo; n representa un número entero de uno cualquiera de 0 a 3; R^7 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con uno grupo alquilo C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo arilo C6-C10, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo carboxi, un grupo alcocarbonilo C1-C6, un grupo hidroxi, un formilo, un grupo haloalquil C1-C6- carbonilo, un grupo metoxiacetilo o acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C6, un grupo cicloalquilamino C3-C10, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo alcoxi-amino C1-C6, un formilamino, un grupo haloalquilo C1-C6 carbonilamino, metoxiacetilamino o acilamino alifático C1-C6 (estando el grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10 o un grupo arilo C6-C10 (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos haloalquilo C1-C6);

10. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que n es 1 o 2.

11. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que los R^7 pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6 o un grupo cicloalquilo C3-C10.

12. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que los R^7 pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi.

13. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico, ácido (3S)-3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-etoxi-propiónico, ácido 3-etoxi-3-{6-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il}propiónico, (3S)-3-etoxi-3-{6-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il}propiónico, ácido 3-etoxi-3-{4-[(2-metilbencil)oxi]fenil}propiónico, ácido 3-{4-[(4-ciano-1-naftil)oxi]fenil}-3-etoxipropiónico, ácido 3-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxipropiónico, ácido 3-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil]-3-etoxipropiónico, (3S)-3-etoxi-3-{4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil}propiónico, ácido (3S)-3-{4-[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}-fenil}-3-etoxipropiónico, ácido (3S)-3-etoxi-3-{4-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}fenil}propiónico, ácido

- (3S)-3-(4-([(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-fenil)-3-etoxipropiónico o ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
- 5 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(3S)-7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]oxi)fenil)propiónico.
- 10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(1R)-5-fluoro-4-(trifluorometil)2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(1R)-4-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(1R)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-(4-([(1R)-4-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)-3-etoxipropiónico.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(3S)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]oxi)fenil)propiónico.
- 20 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(1R)-6-fluoro-4-(trifluorometil)2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-(4-([(1R)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)-3-etoxipropiónico.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-etoxi-3-(4-([(1R)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)propiónico.
- 25 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido
(3S)-3-(4-([(1R)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)-3-etoxipropiónico.
26. Una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25.
27. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.
- 30 28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 para su uso como agente reductor de la glucosa en sangre.
29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 para su uso como potenciador de la secreción de insulina.
- 35 30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la diabetes mellitus.
31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la hiperglucemia posprandial.
32. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la tolerancia alterada a la glucosa, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes inestable, la alergia a la insulina, el insulinoma o la hiperinsulinemia.
- 40 33. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o agente preventivo para la cetosis, acidosis, hiperlipidemia, disfunción sexual, enfermedad cutánea, enfermedad articular, osteopenia, arteriosclerosis, enfermedad trombótica, dispepsia, trastorno del aprendizaje de la memoria, hipertensión edema, lipoatrofia, lipotoxicidad o cáncer.
- 45 34. Uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la fabricación de un potenciador de la secreción de insulina o un agente reductor de la glucosa en sangre.

- 5 35. Uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente preventivo o un agente terapéutico para una enfermedad seleccionada de diabetes mellitus, hiperglucemia posprandial, tolerancia alterada a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes inestable, alergia a la insulina, insulinoma e hiperinsulinemia.