

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 - 35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

WEB SITE www.caveller.com
E-MAIL caveller@caveller.com

TELEFONO (57) (1) 347-3611
TELEFAX (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

356

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03028807 00000004 Folios: 201
Fecha (USD): 2003-12-18 17:03:31
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Trámite 011
Evento 379
Actuación 444

Referencia Expediente No 03.028.807
Asunto Solicitud de patente para
"DERIVADOS DE ÁCIDO PROPIONICO"
Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Fecha de Solicitud . 4 de abril de 2003

1 Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 09942, notificado por fijación en lista el 14 de noviembre de 2003

2 Me permito presentar una (1) copia completa de la traducción de la descripción de la presente solicitud de patente que incluye la página 176 de la misma, así como una (1) copia completa de la traducción del capítulo reivindicatorio la cual incluye la página 187 correspondiente a la reivindicación 1 de la solicitud de patente en referencia

3 Puesto que se ha atendido a cabalidad la observación de carácter formal hecha por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito a ustedes que se continúe su tramitación

Bogotá, 10 DIC 2003
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T P.A. No 31 929

2 COLO 00698-841-015-2
MRE/DLM/ID-001432/WPCL0698

Derivados de ácido propiónico

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos
5 potentes activadores de PPAR-alfa para el tratamiento de
por ejemplo la enfermedad coronaria así como a su
preparación.

A pesar de múltiples éxitos en terapia las
enfermedades coronarias (EC) siguen siendo un serio
10 problema de salud pública. Aunque el tratamiento con
estatinas inhibiendo la HMG-CoA-reductasa reduce muy
eficazmente tanto las concentraciones en plasma de LDL-
colesterol como también la mortalidad de pacientes de
riesgo, actualmente faltan fehacientemente estrategias de
15 tratamiento para la terapia de pacientes con una relación
de HDL/LDL-colesterol inadecuada o de la
hipertrigliceridemia.

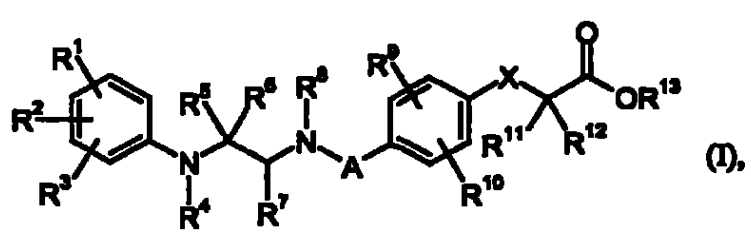
Los fibratos representan actualmente la única opción
terapéutica para los pacientes de estos grupos de riesgo.
20 Estos actúan como agonistas débiles del receptor activado
del proliferador de peroxisoma (PPAR) alfa (Nature 1990,
347, 645-50). Un inconveniente de los fibratos admitidos
hasta ahora es su solamente débil interacción con el
receptor, lo que conduce a elevadas dosis diarias y a
25 claros efectos secundarios.

En el documento WO 00/23407 se describen moduladores de PPAR para el tratamiento de la obesidad, aterosclerosis y/o diabetes.

Ha sido cometido de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que puedan utilizarse como moduladores de PPAR-alfa.

Se ha encontrado ahora que compuestos de fórmula general (I)

10



en la que

15 A representa un enlace o un grupo -CH₂- o -CH₂-CH₂-,

X representa O, S o CH₂,

R¹, R² y R³ son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆,
20 ariloxi C₆-C₁₀, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilaminosulfonilo C₁-C₆, nitro o ciano,

o

R¹ y R² están unidos a dos átomos de carbono adyacentes y

25 junto con estos forman un anillo de ciclohexano o

benceno condensado, estando el último dado el caso
 substituido con un grupo alquilsulfonilmetilo C_1-C_4 ,
 y
 R^3 tiene el significado anteriormente indicado,
 5 R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,
 R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de
 carbono al que están unidos forman un grupo
 carbonilo,
 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo o
 10 bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos
 indicados substituidos a su vez respectivamente de
 una a tres veces de forma igual o distinta con
 alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxí o halógeno,
 R^8 representa hidrógeno, arilo C_6-C_{10} o alquilo C_1-C_4 , que
 15 a su vez puede estar substituido con hidroxí,
 trifluorometoxí, alcoxi C_1-C_6 o fenoxí, que a su vez
 están substituidos dado el caso de una a dos veces
 con trifluorometilo, o con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo
 de 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la
 20 serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los anillos
 de arilo y heteroarilo indicados substituidos a su
 vez respectivamente de una a tres veces de forma
 igual o distinta con halógeno, hidroxí, alquilo C_1-
 C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxí,
 25 ciano, nitro o amino,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,

R^{11} y R^{12} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_4-C_7 ,

y

R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables,

cumplen este cometido y presentan una actividad farmacológica así como pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de formulaciones medicamentosas.

En el marco de la invención en la definición de R^{13} un grupo hidrolizable significa un grupo que especialmente en el cuerpo conduce a una transformación del grupo - $C(O)OR^{13}$ en el correspondiente ácido carboxílico (R^{13} = hidrógeno). Tales grupos son a modo de ejemplo y preferiblemente: bencilo, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , que están respectivamente substituidos dado el caso una o más veces de forma igual o distinta con halógeno, hidroxí, amino, alcoxi C_1-C_6 , carboxilo, alcóxicarbonilo

C₁-C₆, alcóxicarbonilamino C₁-C₆ o alcanoiilo C₁-C₆, o en especial alquilo C₁-C₄, que dado el caso está substituido una o más veces de forma igual o distinta con halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo C₁-C₄, carboxilo, alcóxicarbonilo
5 C₁-C₄, alcóxicarbonilamino C₁-C₄ o alcanoiilo C₁-C₄.

Alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₄ representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente es un resto alquilo de cadena lineal o
10 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

Arilo C₆-C₁₀ representa en el marco de la invención un resto aromático de 6 a 10 átomos de carbono. A modo de
15 ejemplo y preferiblemente el resto arilo es fenilo.

Cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilo C₄-C₇ representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo de 3 a 8 o de 4 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: ciclobutilo,
20 ciclopentilo y ciclohexilo.

Alcoxilo C₁-C₆ representa en el marco de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente es un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A
25 modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Ariloxi C_6-C_{10} representa en el marco de la invención un resto aromático de 6 a 10 átomos de carbono que está
5 unido a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferiblemente el resto ariloxi es fenoxi.

Alcoxycarbonilo C_1-C_6 representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que está unido a través de un
10 grupo carbonilo. Preferiblemente es un resto alcóxica-bonilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y t-butoxycarbonilo.

15 Alcoxycarbonilamino C_1-C_6 representa en el marco de la invención un grupo amino con un substituyente alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoxi y unido a través del grupo carbonilo. Preferiblemente es un resto
20 alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino y t-butoxycarbonilamino.

25 Alcanoiloxi C_1-C_6 representa en el marco de la

invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que lleva en la posición 1 un átomo de oxígeno unido con doble enlace y que está unido en la posición 1 a través de otro átomo de oxígeno. A modo
5 de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: acetoxi, propionoxi, n-butiroxi, 1-butiroxi, pivaloiloxi, n-hexanoiloxi.

Alquilaminosulfonilo C_1-C_6 representa en el marco de la invención un grupo amino que está unido a través de un
10 grupo sulfonilo y que presenta un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente es un resto alquilaminosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-
15 propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo y t-butilaminosulfonilo.

Halógeno representa en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente son cloro o flúor.

20 Heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O representa en el marco de la invención en general un anillo heteroaromático monocíclico que está unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroaromático, dado el caso también a través
25 de un átomo de nitrógeno del anillo heteroaromático. A

modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:
furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo,
imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo,
piridazinilo. Preferiblemente son furanilo, tienilo y
5 oxazolilo.

Los compuestos conforme a la invención pueden existir
dependiendo del patrón de substitución en formas
esteroisómeras que se comportan como objeto y su imagen
especular (enantiómeros), o que no se comportan como
10 objeto y su imagen especular (diastereómeros). La
invención se refiere tanto a los enantiómeros o
diastereómeros como también a sus mezclas respectivas. Las
formas racémicas pueden separarse de modo conocido, al
igual que los diastereómeros, en los componentes
15 estereoisómeros unitarios.

Además determinados compuestos pueden presentarse en
formas tautómeras. Esto es conocido para el técnico en la
materia y tales compuestos están igualmente comprendidos
por el alcance de la invención.

20 Los compuestos conforme a la invención pueden
presentarse también como sales. En el marco de la
invención son preferidas sales fisiológicamente inocuas.

Sales fisiológicamente inocuas pueden ser sales de
los compuestos conforme a la invención con ácidos
25 inorgánicos u orgánicos. Preferiblemente son sales con

ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, como por ejemplo el ácido acético, propiónico, maleico, fumárico, málico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico o metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o naftalenodisulfónico.

Igualmente pueden ser sales fisiológicamente inocuas sales de los compuestos conforme a la invención con bases, como por ejemplo sales de metales o de amonio. Son ejemplos preferidos sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de magnesio o calcio), así como sales de amonio, derivadas del amoniaco o de aminas orgánicas, como por ejemplo etilamina, di- o trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, di- o trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina, metilpiperidina, arginina, lisina, etilendiamina o 2-feniletilamina.

Los compuestos conforme a la invención pueden presentarse también en forma de sus solvatos, en especial en forma de sus hidratos.

Son preferidos compuestos de fórmula general (I), en la que

- A representa un enlace o un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
X representa O, S o CH_2 ,
 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan
independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo
5 $\text{C}_1\text{--C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$, hidroxí, halógeno,
trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,
 R^4 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$,
 R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de
carbono al que están unidos forman un grupo
10 carbonilo,
 R^7 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, fenilo o
bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos
indicados substituidos a su vez respectivamente de
una a tres veces de forma igual o distinta con
15 alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$, hidroxí o halógeno,
 R^8 representa hidrógeno, arilo $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ o alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$, que
a su vez está substituido dado el caso con arilo $\text{C}_6\text{--C}_{10}$
o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres
heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo
20 estar todos los sistemas cíclicos indicados
substituidos a su vez respectivamente de una a tres
veces de forma igual o distinta con halógeno,
hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$, trifluorometilo,
trifluorometoxi, ciano, nitro o amino,
25 R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno

de otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno, R¹¹ y R¹² son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₄-C₇,

y

R¹³ representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula general (I),

en la que

A representa un grupo -CH₂- o -CH₂-CH₂-,

X representa O, S o CH₂,

R¹, R² y R³ son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ y R⁶ significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo,
- R⁸ representa hidrógeno, fenilo, bencilo o heteroarilmetilo de 5 eslabones con hasta dos heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo
- 5 estar los sistemas cíclicos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con cloro, flúor, bromo, hidroxil, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo o amino,
- 10 R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, trifluorometilo, flúor o cloro,
- R¹¹ y R¹² son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, metilo o etilo o junto
- 15 con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,
- y
- R¹³ representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido
- 20 carboxílico,
- así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Son muy especialmente preferidos compuestos de fórmula general (I),

25 en la que

- A representa un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$,
 X representa O, S o CH_2 ,
 R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,
 R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan
 5 independientemente uno de otro metilo, trifluorometilo,
 metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,
 R^4 representa hidrógeno,
 R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos
 forman un grupo carbonilo,
 10 R^7 representa metilo, etilo, n-propilo o en especial
 hidrógeno,
 R^8 representa fenilo, furanilmetilo o tienilmetilo,
 pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados
 substituidos a su vez respectivamente de una a dos
 15 veces de forma igual o distinta con metilo o etilo,
 R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno o
 metilo y en especial hidrógeno,
 R^{11} y R^{12} son iguales o distintos y representan hidrógeno
 o metilo y en especial metilo,
 20 y
 R^{13} representa un grupo hidrolizable que puede degradarse
 al correspondiente ácido carboxílico, o en especial
 hidrógeno,
 así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente
 25 aceptables.

Las definiciones de restos enunciadas anteriormente en general o indicadas en campos de preferencia son válidas tanto para los productos finales de fórmula (I) como también correspondientemente para las respectivas
5 substancias de partida o productos intermedios necesarios para la preparación.

Las definiciones de restos indicadas en concreto en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se substituyen también discrecionalmente
10 independientemente de las combinaciones de los restos respectivamente indicadas por otras combinaciones de definiciones de restos.

Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que R' representa hidrógeno.

15 Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo.

Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que

20 R¹ representa hidrógeno, metilo o metoxi,
y

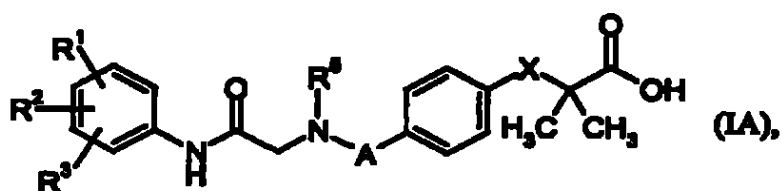
R² y R³ son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi,
25 trifluorometoxi, metoxi, trifluorometoxi, cloro o

flúor.

Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que

5 R^6 representa fenilo, furanilmetilo, tienilmetilo u oxazolilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados a su vez substituidos respectivamente de una a dos veces con metilo, o representa 2-metoxietilo.

10 Son de muy especial importancia compuestos de fórmula (IA)



15

en la que

A representa un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$,

X representa O o S,

R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,

20 R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,

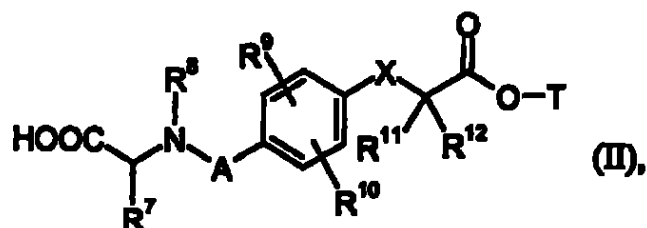
y

25 R^6 representa fenilo, furanilmetilo, tienilmetilo u

oxazolilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados a su vez substituidos respectivamente de una a dos veces con metilo, o representa 2-metoxietilo.

- 5 Además, se ha encontrado un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención, caracterizado porque
- [A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)

10



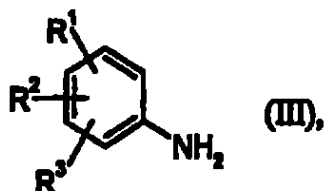
- 15 en la que

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado

y

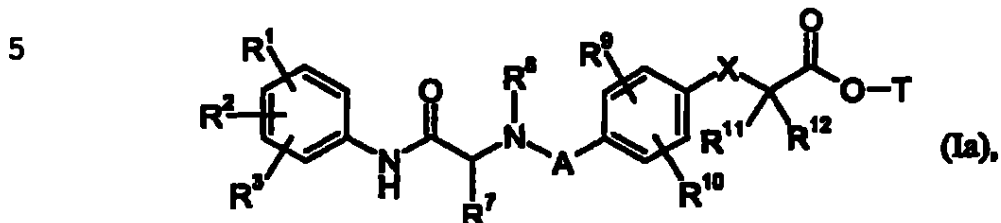
- T representa bencilo, alquilo C₁-C₆ o un polímero
- 20 soporte adecuado para la síntesis en fase sólida, activando en primer lugar el grupo ácido carboxílico de (II), con compuestos de fórmula general (III),

25



en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente indicado,
para obtener compuestos de fórmula general (Ia)



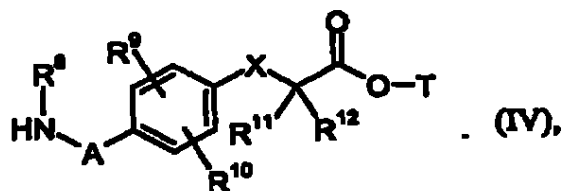
en la que

10 A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el
significado anteriormente indicado,

o

[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general
(IV)

15

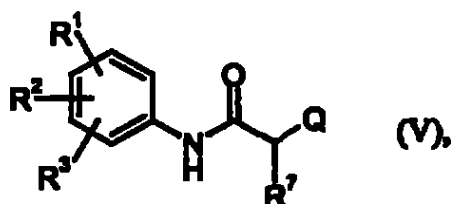


en la que

20 A, X, T, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el significado
anteriormente indicado,

en presencia de una base, con compuestos de fórmula
general (V)

25



5

en la que

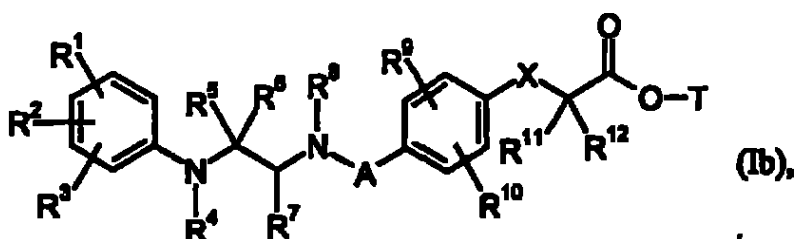
R^1 , R^2 , R^3 y R^7 tienen el significado anteriormente
indicado

y

10 Q representa un grupo saliente adecuado, como por
ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,
preferiblemente bromo o yodo,
para obtener igualmente compuestos de fórmula general
(Ia),

15 entonces los compuestos de fórmula general (Ia) se
transforman dado el caso por métodos conocidos para la
alquilación de amida o la reducción de amida en compuestos
de fórmula general (Ib)

20

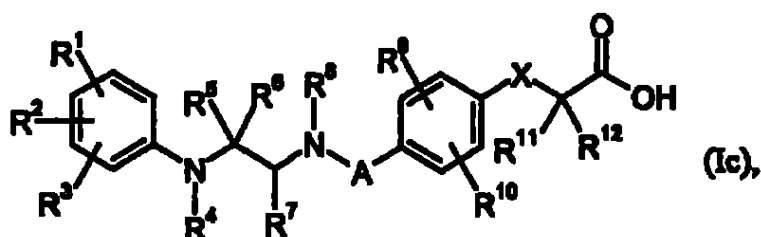


en la que

25 A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12}

tienen el significado anteriormente indicado,
a continuación se transforman con ácidos o bases en los
correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula general
(Ic)

5



10 en la que

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen
el significado anteriormente indicado,

y estos dado el caso se modifican adicionalmente por
métodos conocidos para la esterificación por reacción con

15 compuestos de fórmula general (VI)



en la que

20 R¹³ tiene el significado anteriormente indicado

y

Z representa un grupo saliente adecuado, como por
ejemplo halógeno, mesilato o tosilato, o representa
un grupo hidroxilo.

25 El procedimiento conforme a la invención se realiza

en general a presión normal. Pero también es posible realizar el procedimiento a presión elevada o a presión reducida (p.ej. en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

Como disolvente para el procedimiento son adecuados
5 disolventes orgánicos habituales que no se alteran bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o
10 hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP),
15 acetonitrilo, acetona o nitrometano. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes indicados.

Son disolventes preferidos para el paso del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (Ia) el diclorometano y la dimetilformamida. Para el paso del procedimiento (IV) +
20 (V) $\rightarrow$ (Ia) es preferida la dimetilformamida.

El paso del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (Ia) conforme a la invención se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C, preferiblemente de 0°C a +40°C. El paso del procedimiento (IV) + (V) $\rightarrow$
25 (Ia) se realiza en general en un intervalo de

temperaturas de 0°C a +120°C, preferiblemente de +50°C a +100°C.

Como coadyuvante para la formación de amida en el paso del procedimiento (II) + (III) → (Ia) se utilizan preferiblemente agentes de condensación habituales, como carbodiimidas, p.ej. N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), o compuestos carbonílicos como carbonildimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolío como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolío-perclorato, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, así como bases carbonatos alcalinos, p.ej. carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico, o bases orgánicas como trialkilaminas,

p.ej. trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o diisopropiletilamina. Es especialmente preferida la combinación de EDC, N-metilmorfolina y 1-hidroxibenzotriazol, EDC, trietilamina y 1-hidroxibenzotriazol así como de HATU y diisopropiletilamina.

Como base para la reacción (IV) + (V) $\rightarrow$ (Ia) son adecuadas las bases inorgánicas habituales como hidróxidos alcalinos, como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, como carbonato de sodio, potasio, calcio o cesio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialquilaminas, p.ej. trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o diisopropiletilamina. Es preferido el hidrogenocarbonato de sodio.

La hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico en el paso del procedimiento (Ia) o (Ib) $\rightarrow$ (Ic) se realiza por métodos habituales, tratando los ésteres en disolventes inertes con bases, transformando las sales que se forman primeramente por tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de los ésteres de terc-butilo la hidrólisis se realiza preferiblemente con ácidos.

Como disolvente son adecuados para la hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico agua o los disolventes

orgánicos habituales para la disociación de ésteres. A estos pertenecen preferiblemente alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol, o éteres como tetrahidrofurano o dioxano, dimetilformamida, 5 diclorometano o dimetilsulfóxido. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes indicados. Son preferidos agua/tetrahidrofurano y en el caso de la reacción con ácido trifluoroacético diclorometano así como en el caso de cloruro de hidrógeno tetrahidrofurano, 10 dietiléter, dioxano o agua.

Como bases son adecuadas para la hidrólisis las bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos o hidróxidos alcalínotérreos como por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido 15 potásico o hidróxido de bario, o carbonatos alcalinos como carbonato sódico o carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. Con especial preferencia se utilizan hidróxido sódico o hidróxido de litio.

Como ácidos son adecuados en general el ácido 20 trifluoroacético, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido acético o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Son preferidos el cloruro de hidrógeno o el ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres de terc-butilo y el ácido clorhídrico en el caso 25 de los ésteres metílicos.

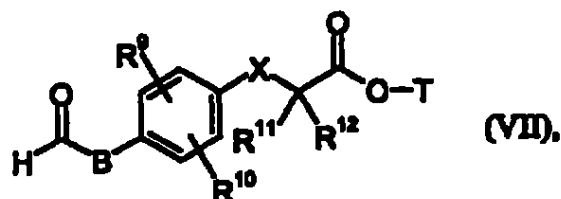
En el caso de los compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib) preparados por síntesis en fase sólida unidos a un polímero de soporte a través del grupo ácido carboxílico la disociación de la resina para dar los compuestos de
 5 fórmula general (Ic) se realiza igualmente por los métodos habituales anteriormente descritos para la hidrólisis de ésteres de ácido carboxílico. Preferiblemente se utiliza aquí ácido trifluoroacético.

En la realización de la hidrólisis la base o el ácido
 10 se utiliza en general en una cantidad de 1 a 100 mol, preferiblemente de 1,5 a 40 mol, referida a 1 mol del éster.

La hidrólisis se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C, preferiblemente de 0°C a
 15 +50°C.

Los compuestos de fórmula general (II) son nuevos y pueden prepararse haciendo reaccionar en primer lugar
 [a] Compuestos de fórmula general (VII)

20



en la que

25 X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente

indicado

y

B representa un enlace o un grupo metileno,

en presencia de un agente reductor adecuado, con

5 compuestos de fórmula general (VIII)



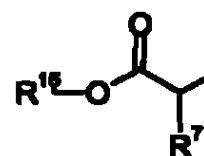
en la que

10 R^{14} [a-1] tiene el significado anteriormente indicado de R^5

o

[a-2]

representa un grupo de fórmula



15

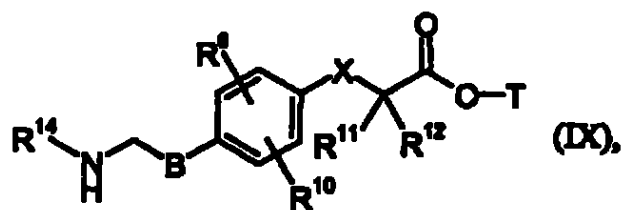
en la que

R^7 tiene el significado anteriormente indicado

y

R^{15} representa alquilo C_1-C_4 o trimetilsililo,

20 para obtener compuestos de fórmula general (IX)



25

en la que

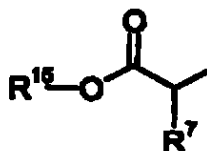
B, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹⁴ tienen el significado anteriormente indicado,

haciendo reaccionar entonces estos en presencia de una
5 base con compuestos de fórmula general (X)



en la que

10 R¹⁶ en el caso de la variante [a-1] del procedimiento representa un grupo de fórmula



15

en la que R⁷ y R¹⁵ tienen el significado anteriormente indicado,

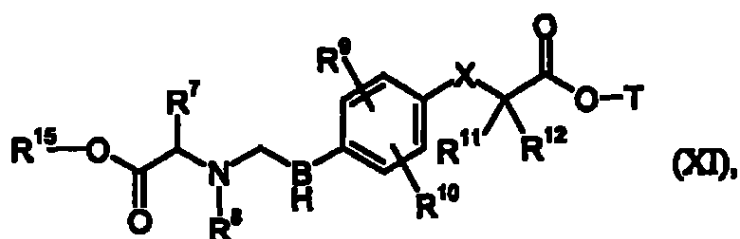
o

en el caso de la variante [a-2] del procedimiento
20 tiene el significado anteriormente indicado de R⁸,

e

Y representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, mesilato o tosilato, preferiblemente bromo o yodo,

25 para obtener compuestos de fórmula general (XI)



5

en la que

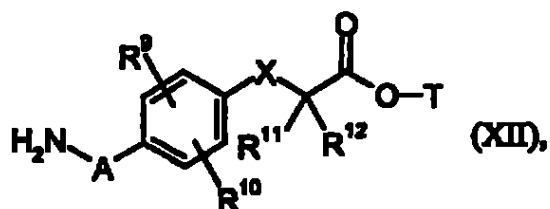
B, X, T, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹⁵ tienen el significado anteriormente indicado,

10 e hidrolizando finalmente en estos compuestos selectivamente el grupo éster de ácido carboxílico -COOR¹⁵ al ácido carboxílico,

o

[b] Compuestos de fórmula general (XII)

15



20 en la que

A, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado,

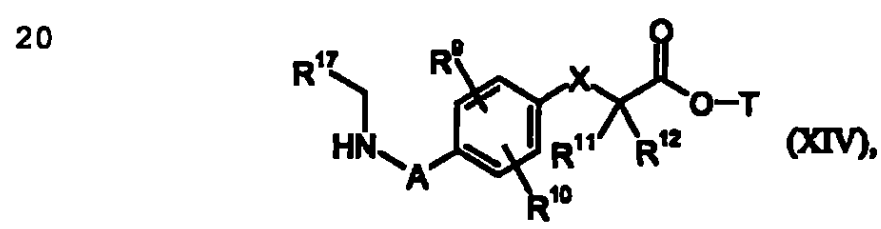
en presencia de un agente reductor adecuado, con compuestos de fórmula general (XIII)

25



en la que

5 R^{17} representa hidrógeno, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a
 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la serie
 de N, O y/o S o alquilo C_1-C_3 , que a su vez puede
 estar substituido con hidroxil, trifluorometoxil,
 alcoxil C_1-C_4 o fenoxil, que a su vez están
 substituidos dado el caso de una a dos veces con
 10 trifluorometilo, o con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de
 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la
 serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los anillos
 de arilo y heteroarilo indicados substituidos a su
 vez respectivamente de una a tres veces de forma
 15 igual o distinta con halógeno, hidroxil, alquilo C_1-
 C_6 , alcoxil C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxil,
 ciano, nitro o amino,
 para obtener compuestos de fórmula general (XIV)



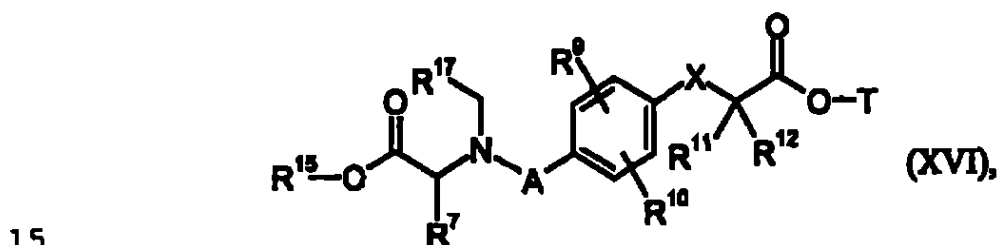
en la que

25 A, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{17} tienen el significado

anteriormente indicado,
haciendo reaccionar estos entonces en presencia de una
base con compuestos de fórmula general (XV)



en la que
R⁷, R¹⁵ e Y tienen el significado anteriormente indicado,
10 para obtener compuestos de fórmula general (XVI)



en la que
A, X, T, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁷ tienen el significado
anteriormente indicado,
20 e hidrolizando finalmente en estos compuestos
selectivamente el grupo éster de ácido carboxílico -COOR¹⁵
al ácido carboxílico.

El procedimiento completo puede realizarse también
como síntesis en fase sólida. En este caso los compuestos
25 de fórmula general (VII) o (XII) se fijan como ésteres de

ácido carboxílico a una resina soporte adecuada, se realizan las demás reacciones en fase sólida y el compuesto deseado se separa finalmente de la resina. La síntesis en fase sólida así como la fijación a y la
5 separación de la resina son técnicas estándar habituales. Como un ejemplo de la extensa literatura se remite a la publicación "Linkers for Solid Organic Synthesis", Ian W. James, *Tetrahedron* 55, 4835-4946 (1999).

La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) o (XII) + (XIII)
10 $\rightarrow$ (XIV) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales para una aminación reductora, dado el caso en presencia de un ácido. A estos disolventes pertenecen por ejemplo el agua, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, diclorometano,
15 dicloroetano o alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol; es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes indicados. Son preferidos el metanol y el etanol con respectiva adición de ácido acético.

20 Como agente reductor para la reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) o (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) son adecuados hidruros de aluminio o boro complejos, como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro sódico, acetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o borohidruro de
25 tetrabutylamonio, o también la hidrogenación catalítica en

presencia de catalizadores de metales de transición como por ejemplo paladio, platino, rodio o níquel Raney. Son agentes reductores preferidos el cianoborohidruro sódico, acetoxiborohidruro sódico y borohidruro de tetrabutylamonio.

La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) o (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +40°C.

La reacción (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) o (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales. Son preferidos la dimetilformamida, el tetrahydrofurano y el dioxano.

Como base para la reacción (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) o (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Es preferida la trietilamina.

La reacción (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) o (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C.

La reacción (XI) $\rightarrow$ (II) o (XVI) $\rightarrow$ (II) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales para una disociación de éster. En el caso de la hidrólisis de éster estos son preferiblemente tetrahydrofurano, dioxano y alcoholes como metanol y etanol respectivamente mezclados con agua. En el caso de la disociación de ésteres de sililo se utiliza

preferiblemente dioxano o tetrahidrofurano.

Como base para la reacción (XI) $\rightarrow$ (II) o (XVI) $\rightarrow$ (II) son adecuadas en el caso de la hidrólisis las bases inorgánicas habituales. Son preferidos el hidróxido de litio, de sodio y de potasio. En el caso de la disociación de ésteres de sililo se utiliza preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio.

La reacción (XI) $\rightarrow$ (II) o (XVI) $\rightarrow$ (II) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C.

Los compuestos de fórmula general (IV) corresponden a los compuestos de fórmula general (IX) o (XIV) y pueden prepararse como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmulas generales (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XII), (XIII) y (XIV) pueden obtenerse comercialmente, son conocidos o pueden prepararse por métodos habituales [véase p.ej. P.J. Brown y col., *J. Med. Chem.* 42,3785-88 (1999)].

Los compuestos de fórmula (I) conforme a la invención presentan un sorprendente y valioso espectro farmacológico de actividad y pueden utilizarse por consiguiente como variados medicamentos. Son adecuados en especial para el tratamiento de la enfermedad cardiaca coronaria, para la profilaxis del infarto de miocardio así como para el tratamiento de reestenosis tras angioplastia coronaria o

implantación de endoprótesis vasculares. Preferentemente los compuestos de fórmula (I) conforme a la invención son adecuados para el tratamiento de la arteriosclerosis y la hipercolesterolemia, para aumentar el bajo nivel patológico de HDL así como para reducir niveles elevados de triglicéridos, fibrinógeno y LDL. Además de esto pueden utilizarse para el tratamiento de la obesidad, diabetes, para el tratamiento del síndrome metabólico (intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión sanguínea a consecuencia de resistencia a la insulina), fibrosis hepática y cáncer.

La actividad de los compuestos conforme a la invención puede comprobarse p.ej. *in vitro* mediante el ensayo de transactivación descrito en la parte de ejemplos.

La actividad de los compuestos conforme a la invención *in vivo* puede comprobarse p.ej. mediante los análisis descritos en la parte de ejemplos.

Para la administración de los compuestos de fórmula generral (I) se consideran todas las formas de administración habituales, es decir, oral, parenteral, por inhalación, nasal, sublingual, rectal, o externamente como p.ej. transdérmica, con especial preferencia oral o parenteral. En la administración parenteral son de mencionar en especial la administración intravenosa,

intramuscular, subcutánea, p.ej. como depósito subcutáneo. Es muy especialmente preferida la administración oral.

A este respecto los principios ativos pueden administrarse solos o en forma de preparados. Para la
5 administración oral son adecuados como preparados, entre otros, comprimidos, cápsulas, aglomerados, grageas, píldoras, granulados, aerosoles sólidos y líquidos, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones. Además, el principio activo estará presente en una cantidad tal que
10 se consiga un efecto terapéutico. En general el principio activo puede estar presente en una concentración de 0,1 a 100% en peso, en especial de 0,5 a 90% en peso, preferiblemente de 5 a 80% en peso. En especial la concentración del principio activo ascenderá a 0,5-90% en
15 peso, es decir, el principio activo estará presente en cantidades que sean suficientes para conseguir la amplitud de dosificación indicada.

Para este fin, los principios activos pueden integrarse de modo conocido en los preparados habituales.
20 Esto se realiza utilizando excipientes, coadyuvantes, disolventes, vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados.

Como coadyuvantes son de mencionar por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos como p.ej. parafinas,
25 aceites vegetales (p.ej. aceite de sésamo), alcoholes

(p.ej. etanol, glicerina), glicoles (p.ej. polietilenglicol), excipientes sólidos como polvos minerales naturales o sintéticos (p.ej. talco o silicatos), azúcares (p.ej. lactosa), emulsionantes, 5 dispersantes (p.ej. polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. sulfato magnésico).

En el caso de la administración oral los comprimidos pueden contener también naturalmente aditivos como citrato sódico junto con sustancias suplementarias como almidón, 10 gelatina y similares. Los preparados acuosos para administración oral pueden mezclarse además, con mejoradores del sabor o colorantes.

En la administración oral se aplican preferiblemente dosis de 0,001 a 5 mg/kg, preferiblemente de 0,005 a 3 15 mg/kg de peso corporal cada 24 horas.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada por los ejemplos.

Las siguientes abreviaturas utilizadas representan:

	Ac	Acetilo
	Bu	Butilo
	TLC	Cromatografía en capa fina
5	DCI	Ionización química directa (en EM)
	DCM	Diclorometano
	DIC	Diisopropilcarbodiimida
	DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
10	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	<i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida x HCl
	EI	Ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	Ionización por electronebulización (en EM)
	Et	Etilo
15	sat.	saturada
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HOBt	1-Hidroxí-1H-benzotriazol x H ₂ O
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión, alta 20 resolución
	LC-EM	Espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	Me	Metilo
	EM	Espectroscopía de masas
25	RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

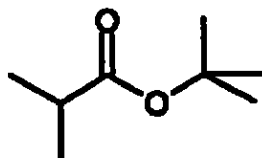
RF	reflujo
R _f	Indice de retención (en TLC)
TA	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
5 TBAF	Fluoruro de tetrabutylamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutylamonio
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

10 **Compuestos de partida I**

Ejemplo I-1

2-Metilpropionato de terc-butilo

15



Una solución de 73,0 (0,985 mol) de terc-butanol, 190 g (1,877 mol) de trietilamina y 0,573 g (0,0047 mol) de DMAP en 750 ml de diclorometano se mezcló enfriando con
20 hielo con una solución de 100 g (0,939 mmol) de cloruro de ácido isobutírico en 150 ml de diclorometano y tras la adición se agitó durante la noche. A continuación se añadieron 500 ml de ácido clorhídrico 2 M, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se lavaron las fases
25 orgánicas reunidas con agua, sol. sat. de NaHCO₃ y sol.

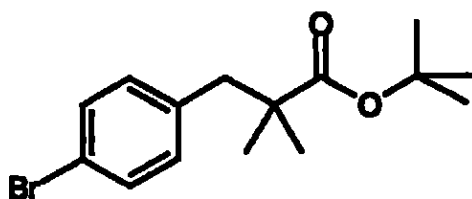
sat. de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del producto bruto por destilación proporcionó 65,5 g (48%) del 2-metilpropionato de terc-butilo.

5 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (d, 6H); 1,44 (s, 9H); 2,42 (sept., 1H).

Ejemplo I-2

3-(4-Bromofenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

10



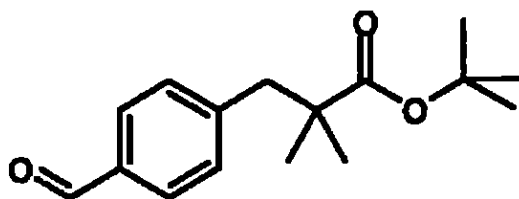
A una solución de 10,0 g (69,34 mmol) de 2-
15 metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-1) en 100 ml de tetrahydrofurano se le añadieron lentamente gota a gota a -78°C 34,7 ml (69,4 mmol) de una sol. 2 M de diisopropilamida de litio. Tras finalizar la adición se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C, entonces se añadió
20 una solución de 15,76 g (63,04 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo en 10 ml de tetrahydrofurano y se agitó durante 1 h a -78°C. A continuación se calentó la reacción a temperatura ambiente, se vertió sobre 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separaron las fases y se extrajo la
25 fase acuosa 3 x con dietiléter. Las fases orgánicas

reunidas se lavaron con sol. de NaHCO_3 , se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del residuo por destilación a vacío de bomba de aceite proporcionó 16,75 g (85%) del 3-(4-bromofenil)-
5 2,2-dimetilpropionato de *terc*-butilo.

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO): δ = 1,06 (s, 6H); 1,38 (s, 9H); 2,74 (s, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,47 (d, 2H).

Ejemplo I-3

3-(4-Formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de *terc*-
10 butilo



15

Una solución de 6,00 g (19,16 mmol) de 3-(4-bromofenil)-2,2-dimetilpropionato de *terc*-butilo (Ejemplo I-2) en 80 ml de tetrahidrofurano se mezcló a -75°C lentamente con 13,5 ml (22,98 mmol) de una sol. 1,7 M de
20 *terc*-butil-litio en pentano manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . La mezcla se siguió agitando durante 15 min, entonces se añadieron 1,82 g (24,90 mmol) de N,N-dimetilformamida y la mezcla se siguió agitando otras 4 h a -75°C . Se calentó lentamente a -20°C , , se mezcló con
25 fuerte agitación con 20 ml de agua y a continuación se

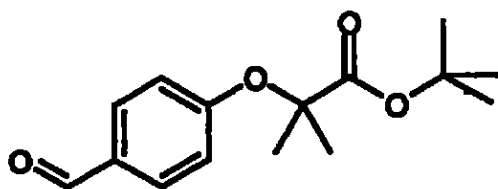
calentó a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo
3 x con dietiléter, las fases orgánicas reunidas se
secaron sobre sulfato sódico/carbonato sódico y se eliminó
el disolvente a vacío. Por destilación del residuo a vacío
5 de bomba de aceite se obtuvieron 2,54 g (51%) del 3-(4-
formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 6H); 1,42 (s,
9H); 2,90 (s, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 9,98 (s,
1H).

10 **Ejemplo I-4**

2-(4-Formilfenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo

15



20

25

Una solución de 24,4 g (200 mmol) de 4-
hidroxibenzaldehído en 100 ml de dimetilformamida se
mezcló con 97,75 g (300 mmol) de carbonato de cesio y se
agitó durante 1 h a 90°C. A continuación se añadió gota
a gota una solución de 66,93 g (300 mmol) de éster terc-
butílico del ácido isobutírico en 100 ml de
dimetilformamida y la mezcla se agitó durante la noche a
90°C. Tras eliminar por destilación la dimetilformamida a
vacío el residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó

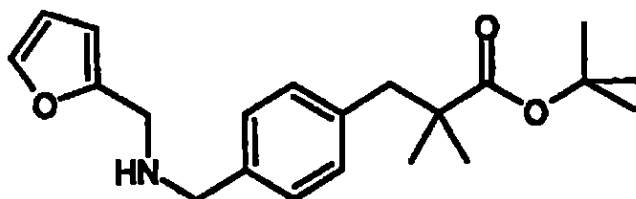
2 x con agua, 2 x con solución de sosa cáustica 1 N y 1 x con sol. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 16,6 g (31%) del 2-(4-formilfenoxi)-2-metilpropionato de *terc*-butilo.

5 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,63 (s, 6H); 6,90 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 9,88 (s, 1H).

Ejemplo I-5

3-(4-[(2-Furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de *terc*-butilo

10



15

Una solución de 1,00 g (3,81 mmol) de 3-(4-formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de *terc*-butilo (Ejemplo I-3) y 0,37 g (3,81 mmol) de furfurilamina en 10 ml de dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se mezcló con 1,21 g (5,72 mmol) de triacetoxiorohidruro sódico y entonces se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 6 ml de sol. sat. de NaHCO₃ y 10 ml de acetato de etilo, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa 2 x con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron

20

25

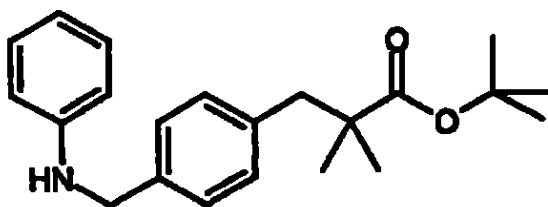
sobre sulfato sódico. Tras eliminar el disolvente a vacío la purificación cromatográfica en gel de sílice (ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1) proporcionó 720 mg (55%) del 3-(4-((2-furilmetil)amino)metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 1,62 (s ancho, 1H); 2,70 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 6,18 (d, 1H); 6,32 (dd, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,35 (d, 1H).

Ejemplo I-6

3-[4-(Anilino)metil}fenil]-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

15



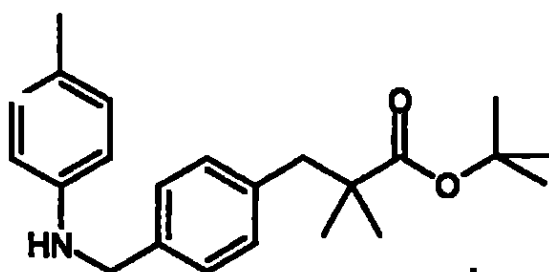
Análogamente a la descripción del Ejemplo I-5 se hicieron reaccionar 200 mg (0,762 mmol) de 3-(4-formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-3), 71 mg (0,762 mmol) de anilina y 210 mg (0,091 mmol) de acetoxiborohidruro sódico en 2 ml de dicloroetano obteniendo 223 mg (86%) del 3-[4-(anilino)metil}fenil]-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 2,81 (s, 2H); 3,98 (s ancho, 1H); 4,29 (s, 2H); 6,64 (d, 2H); 6,71 (t, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,17 (t, 2H); 7,25 (d, 2H).

5 **Ejemplo I-7**

2,2-Dimetil-3-(4-[[(4-metilfenil)amino]metil]fenil)-propionato de terc-butilo

10



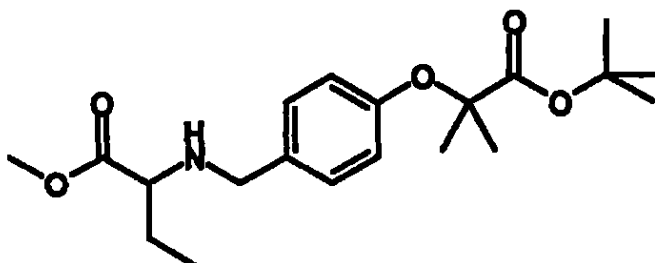
Análogamente a la descripción del Ejemplo I-5 se
15 hicieron reaccionar 200 mg (0,762 mmol) de 3-(4-formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-3), 82 mg (0,762 mmol) de toluidina y 210 mg (0,091 mmol) de acetoxiborohidruro sódico en 2 ml de dicloroetano obteniendo 206 mg (76%) del 2,2-dimetil-3-(4-[[(4-metilfenil)amino]metil]fenil)propionato de terc-butilo.
20

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 2,23 (s, 3H); 2,81 (s, 2H); 3,87 (s ancho, 1H); 4,27 (s, 2H); 6,57 (d, 2H); 6,98 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,25 (d, 2H).

25 **Ejemplo I-8**

2-[[4-(2-terc-Butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]-amino]butirato de metilo

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo I-5 se
 10 hicieron reaccionar 1,20 g (4,54 mmol) de 2-(4-
 formilfenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-
 4) y 0,70 g de DL-2-aminobutirato de metilo con 0,92 g
 (9,08 mmol) de trietilamina y 1,44 g (6,81 mmol) de
 acetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente en 10 ml
 15 de dicloroetano. Tras otra adición de 0,9 g (4,25 mmol) de
 acetoxiborohidruro sódico y 0,35 g (2,27 mmol) de DL-2-
 aminobutirato de metilo y calentamiento a 40°C durante 3
 h se obtuvieron 1,47 g (89%) del 2-[[4-(2-terc-butoxi-1,1-
 dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino]butirato de metilo.

20 RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,84 (t, 3H); 1,38 (s,
 9H); 1,47 (s, 6H); 1,57 (dt, 2H); 2,29 (s ancho, 1H); 3,08
 (t, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 6,73
 (d, 2H); 7,18 (d, 2H).

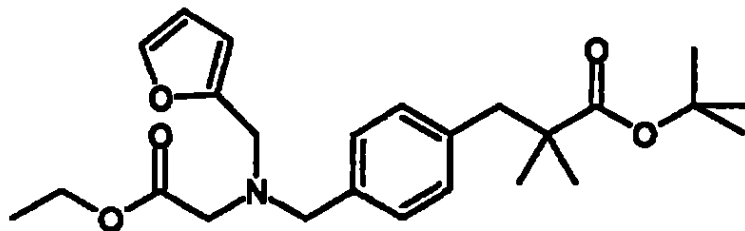
Ejemplo I-9

25 3-(4-[[2-Etoxi-2-oxoetil](2-furilmetil)amino]metil)-

402

fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5



Una solución de 600 mg (1,75 mmol) de 3-(4-(((2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de
 10 terc-butilo (Ejemplo I-5), 323 mg (0,87 mmol) de yoduro de
 tetra-n-butilamonio y 265 mg (2,62 mmol) de trietilamina
 en 10 ml de THF se mezcló con 438 mg de bromoacetato de
 etilo y se calentó a reflujo durante la noche. Tras
 enfriar la mezcla se concentró a vacío, se suspendió con
 agua y acetato de etilo, se extrajo la fase acuosa 2 x con
 15 acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas reunidas
 con sol. de NaCl y se secaron sobre sulfato sódico. Tras
 eleiminar el disolvente a vacío la purificación
 cromatográfica en gel de sílice (ciclohexano ->
 ciclohexano/acetato de etilo 10:1) proporcionó 702 mg
 20 (94%) del 3-(4-(((2-etoxi-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de
 terc-butilo.

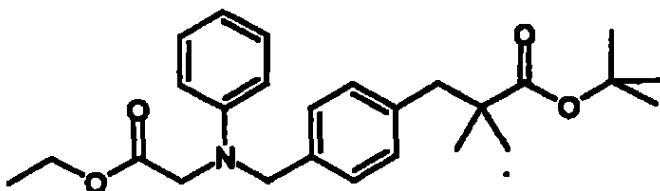
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,27 (t,
 3H); 1,42 (s, 9H); 2,80 (s, 2H); 3,31 (s, 2H); 3,76 (s,
 25 2H); 3,84 (s, 2H); 4,17 (q, 2H); 6,20 (d, 1H); 6,32 (dd,

1H); 7,10 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,38 (d, 1H).

Ejemplo I-10

3-(4-([N-(2-Etoxí-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil)-
fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5



10 Análogamente a la descripción del Ejemplo I-9 a
partir de 198 mg (0,583 mmol) de 3-[4-(
(anilínometil)fenil]-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo
(Ejemplo I-6), 108 mg (0,292 mmol) de yoduro de tetra-n-
butilamonio, adición por dos veces de sendos 89 mg (0,875
15 mmol) de trietilamina y por tres veces de sendos 146 mg
(0,875 mmol) de bromoacetato de etilo en 2 ml de
tetrahidrofurano y 2 ml de dimetilformamida se obtuvieron
191 mg (77%) del 3-(4-([(2-etoxí-2-oxoetil)(2-
fenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-
20 butilo.

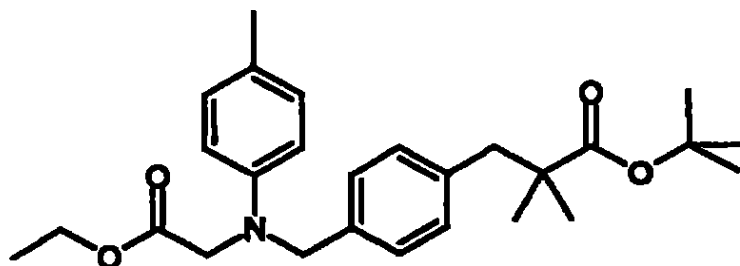
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,25 (t,
3H); 1,42 (s, 9H); 2,70 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 4,20 (q,
2H); 4,62 (s, 2H); 6,69 (d, 2H); 6,73 (t, 1H); 7,07-7,25
(m, 6H).

25

Ejemplo I-11

3-(4-([N-(2-Etoxí-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]-metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo I-9 a
 10 partir de 181 mg (0,512 mmol) de 2,2-dimetil-3-(4-([N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)propionato de terc-butilo (Ejemplo I-7), 95 mg (0,256 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio, adición por dos veces de sendos 78 mg (0,768 mmol) de trietilamina y por tres veces de sendos 128 mg
 15 (0,768 mmol) de bromoacetato de etilo en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de dimetilformamida se obtuvieron 176 mg (78%) del 3-(4-([N-(2-etoxí-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

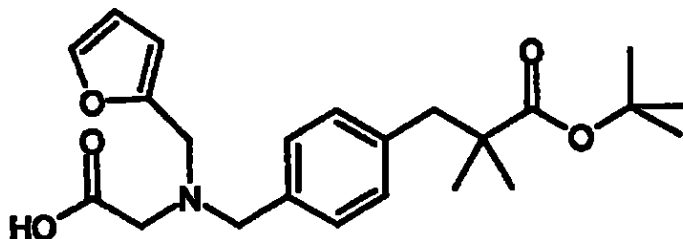
20 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,25 (t, 3H); 1,42 (s, 9H); 2,22 (s, 3H); 2,80 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 4,59 (s, 2H); 6,60 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,17 (d, 2H).

Ejemplo I-12

25 N-[4-(3-terc-Butoxí-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-

N-(2-furilmetil)glicina

5



Una solución de 785 mg (1,83 mmol) de 3-(4-[[2-
etoxi-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil]fenil)-2,2-
10 dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-9) en 15 ml de
etanol se mezcló con 5,5 ml (5,5 mmol) de solución de sosa
cáustica 1 N y se calentó durante a 1 h a 80°C. Tras
enfriarse la mezcla se concentró a vacío, se suspendió con
poca agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se
15 extrajo 3 x con acetato de etilo. Los extractos orgánicos
reunidos se lavaron 2 x con sol. sat. de NaCl, se secaron
sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío.
Se obtuvieron 728 mg (99%) de la *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-
dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(2-furilmetil)glicina.

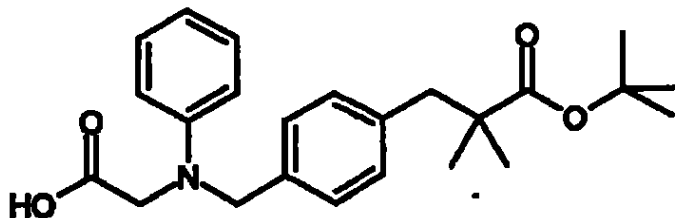
20 RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 1,06 (s, 6H); 1,37 (s,
9H); 2,74 (s, 2H); 3,24 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,84 (s,
2H); 6,32 (m, 1H); 6,41 (m, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,26 (d,
2H); 7,63 (d, 1H); 12,20 (s ancho, 1H).

Ejemplo I-13

25 *N*-[4-(3-terc-Butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-

N-fenilglicina

5



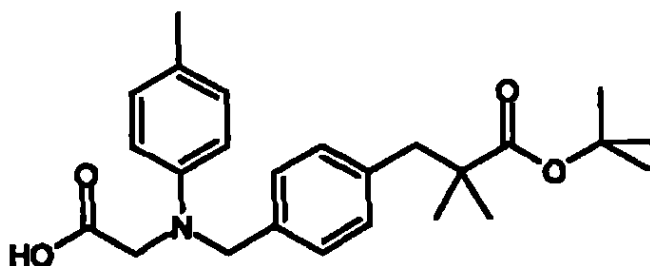
Análogamente a la descripción del Ejemplo I-12 a partir de 175 mg (0,411 mmol) de 3-(4-([N-(2-etoxi-2-oxoetil)(2-fenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato
 10 de terc-butilo (Ejemplo I-10) y 1,23 ml (1,23 mmol) de solución 1 N de sosa cáustica en 3 ml de etanol se obtuvieron 162 mg (99%) de la N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-fenilglicina.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,04 (s, 6H); 1,36 (s, 9H); 2,73 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,56 (d, 2H); 6,61 (t, 1H); 7,07 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 12,53 (s ancho, 1H).

Ejemplo I-14

N-[4-(3-terc-Butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-
 20 N-(4-metilfenil)glicina

25



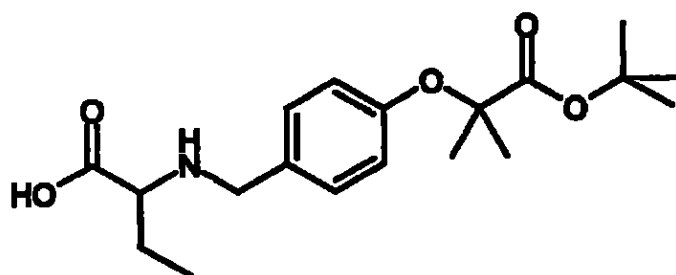
407

Análogamente a la descripción del Ejemplo I-12 a partir de 153 mg (0,348 mmol) de 3-(4-([N-(2-etoxi-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-11) y 1,23 ml (1,23 mmol) de solución 1 N de sosa cáustica en 3 ml de etanol se obtuvieron 141 mg (99%) de la N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-(4-metilfenil)glicina.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,04 (s, 6H); 1,36 (s, 9H); 2,72 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 6,48 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 12,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo I-15

Acido 2-([4-(2-terc-Butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino)butírico



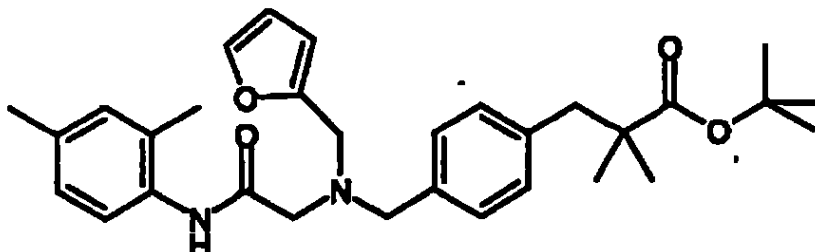
Análogamente a la descripción del Ejemplo I-12 a partir de 750 mg (2,05 mmol) de 2-([4-(2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino)butirato de metilo (Ejemplo I-8) y 6,20 ml (6,20 mmol) de solución 1 N de

sosa cáustica en 6 ml de etanol se obtuvieron 640 mg (89%) del ácido 2-([4-(2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino)butírico.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,91 (t, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,51 (s, 6H); 1,84 (m, 2H); 3,25 (s ancho, 1H); 3,99 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,38 (d, 2H).

Ejemplos de realización 1**Ejemplo 1-1**

3-(4-{[(2-(2,4-Dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de
5 terc-butilo



10

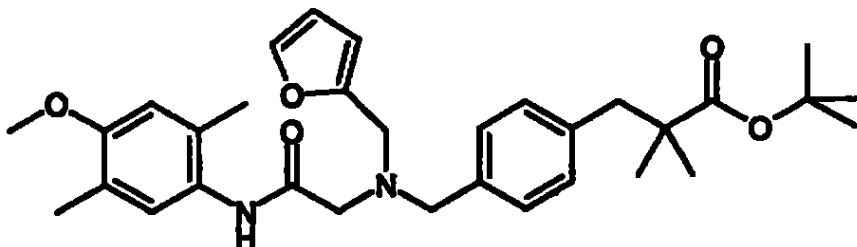
A una solución de 200 mg (0,498 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(2-furilmetil)glicina (Ejemplo I-12) y 91 mg (0,747 mmol) de 2,4-dimetilanilina en 8 ml de dimetilformamida se
15 adicionaron a 0°C 88 mg (0,648 mmol) de 1-hidroxí-1*H*-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 151 mg (1,494 mmol) de *N*-metilmorfolina y 3 mg (0,025 mol) de 4-dimetilaminopiridina y la solución se agitó a esta
20 temperatura durante 1 h. A continuación la mezcla se agitó durante 9 h a temperatura ambiente y entonces se mezcló con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo 2 x con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, sol. sat. de NaHCO₃ y sol. sat.
25 de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el

disolvente a vacío. La purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 3:1) proporcionó 228 mg (91%) del 3-(4-((2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,40 (s, 9H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,80 (s, 2H); 3,29 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,11 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,84 (d, 2H); 9,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-2

3-(4-((2-(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo



20

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 200 mg (0,498 mmol) de N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-(2-furilmetil)glicina (Ejemplo I-12), 113 mg (0,747 mmol) de

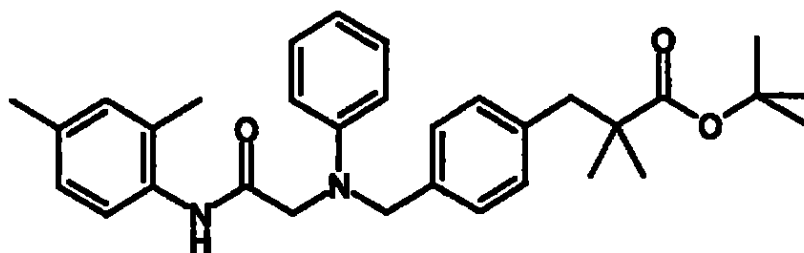
4-metoxi-2,5-dimetilanilina, 88 mg (0,648 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 151 mg (1,494 mmol) de N-metilmorfolina y 3 mg (0,025 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 8 ml de dimetilformamida obteniéndose 241 mg (90%) del 3-(4-((2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

10 RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 1,05 (s, 6H); 1,35 (s, 9H); 2,08 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,75 (s, 2H); 3,18 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,41 (dd, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 9,02 (s ancho, 1H).

15 **Ejemplo 1-3**

3-(4-([N-(2-(2,4-Dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

20



25 Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se

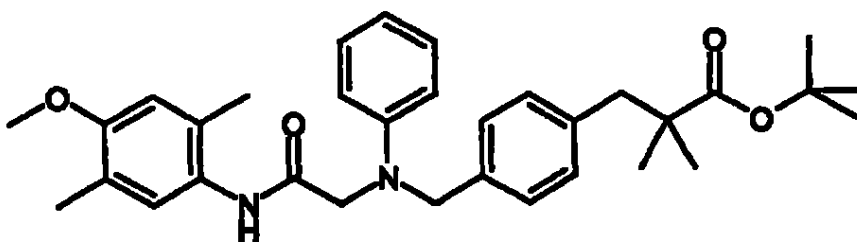
hicieron reaccionar 65 mg (0,164 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-fenilglicina (Ejemplo I-13), 30 mg (0,245 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 29 mg (0,213 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 41 mg
5 (0,213 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 50 mg (0,491 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,2 mg (0,002 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 65 mg (79%) del 3-(4-{[*N*-(2-(2,4-
10 dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,41 (s, 9H); 2,26 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,80-6,95 (m, 4H); 6,98 (d, 1H); 7,12 (s, 4H); 7,27
15 (m, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,11 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-4

3-(4-{[*N*-(2-(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

20



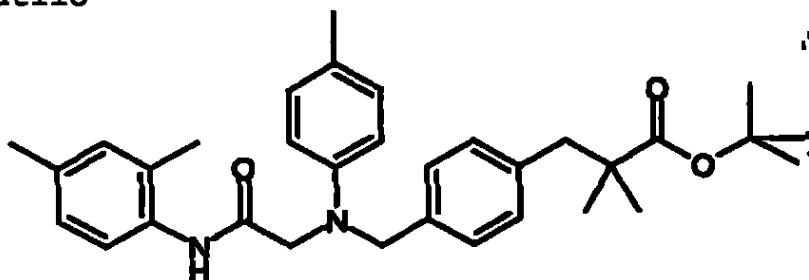
25

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 65 mg (0,164 mmol) de *N*-[4-(3-*terc*-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-fenilglicina (Ejemplo I-13), 37 mg (0,245 mmol) de 4-metoxi-2,5-
 5 dimetilanilina, 29 mg (0,213 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 41 mg (0,213 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 50 mg (0,491 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,2 mg (0,002 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida
 10 obteniéndose 78 mg (90%) del 3-(4-[[*N*-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de *terc*-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 1,96 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,80 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,83 dd, 15 3H); 6,89 (d, 2H); 7,13 (s, 4H); 7,24 (d, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,94 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-5

3-(4-[[*N*-(2-(2,4-Dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-
 20 metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de *terc*-butilo



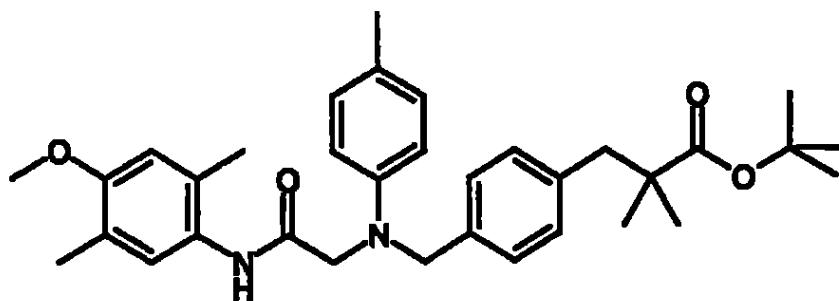
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 50 mg (0,121 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(4-metilfenil)glicina (Ejemplo I-14), 22 mg (0,182 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 21 mg (0,158 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 37 mg (0,364 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,1 mg (0,001 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 40 mg (64%) del 3-(4-{{*N*-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,92 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,06 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-6

3-(4-{{*N*-(2-(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5

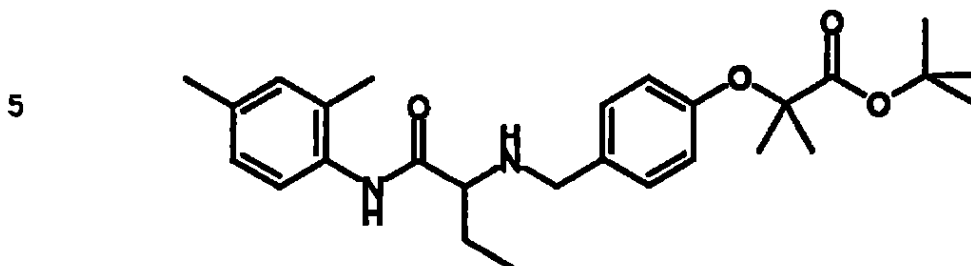


Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 50 mg (0,121 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(4-
 10 metilfenil)glicina (Ejemplo I-14), 28 mg (0,182 mmol) de 4-metoxi-2,5-dimetilanilina, 21 mg (0,158 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 37 mg (0,364 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,1 mg (0,001 mmol) de
 15 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 58 mg (88%) del 3-(4-{[*N*-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,96 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,02 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,80 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 7,37 (s, 1H); 8,01 (s ancho, 1H).

25 **Ejemplo 1-7**

2-(4-(((1-(((2,4-Dimetilfenil)amino]carbonil}propil)-
amino]metil}fenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo



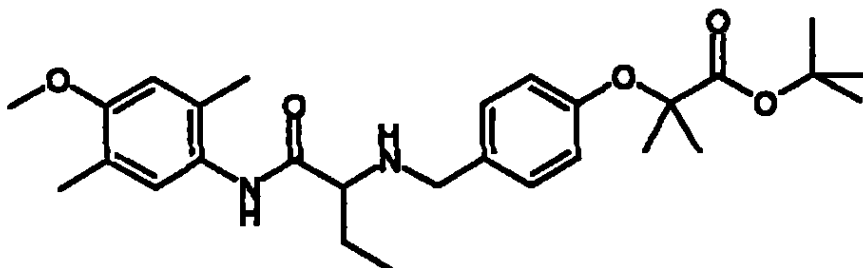
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se
10 hicieron reaccionar 320 mg (0,90 mmol) de ácido 2-([4-(2-
terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)bencil]amino]butírico
(Ejemplo I-15), 160 mg (1,36 mmol) de 2,4-dimetilanilina,
160 mg (1,18 mmol) de 1-hidroxí-1H-benzotriazol, 230 mg
(1,18 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-
15 dimetilamino)propilcarbodiimida, 270 mg (2,71 mmol) de N-
metilmorfolina y 1 mg (0,01 mmol) de 4-
dimetilaminopiridina en 5 ml de dimetilformamida
obteniéndose 190 mg (46%) del 2-(4-(((1-(((2,4-
dimetilfenil)amino]carbonil}propil)amino]metil}fenoxi)-2-
20 metilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (t, 3H); 1,43 (s,
9H); 1,56 (s, 3H); 1,74 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,28 (s,
3H); 3,22 (dd, 1H); 3,69 (d, 1H); 3,82 (d, 1H); 6,83 (d,
2H); 6,98 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,93 (d,
25 1H); 9,32 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-8

2-(4-{{{(1-[(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino]-
carbonil}propil)amino]metil}fenoxi)-2-metilpropionato de
terc-butilo

5



10

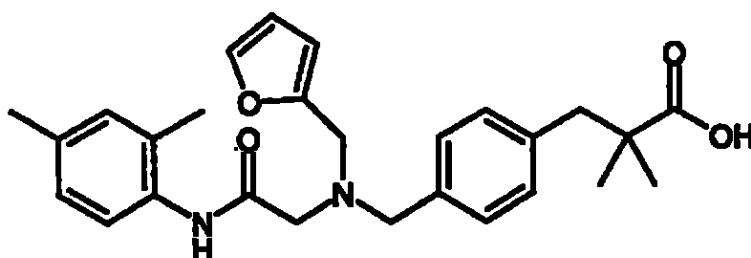
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se
hicieron reaccionar 320 mg (0,90 mmol) de ácido 2-[[4-(2-
terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)bencil]amino]butírico
(Ejemplo I-15), 210 mg (1,36 mmol) de 4-metoxi-2,5-
15 dimetilanilina, 160 mg (1,18 mmol) de 1-hidroxí-1H-
benzotriazol, 230 mg (1,18 mmol) de clorhidrato de 1-etil-
3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 270 mg (2,71 mmol)
de N-metilmorfolina y 1 mg (0,01 mmol) de 4-
dimetilaminopiridina en 5 ml de dimetilformamida
20 obteniéndose 130 mg (30%) del 2-(4-{{{(1-[(4-metoxi-2,5-
dimetilfenil)amino]carbonil}propil)amino]metil}fenoxi)-2-
metilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (t, 3H); 1,44 (s,
9H); 1,56 (s, 6H); 1,74 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,22 (s,
25 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,71 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,82 (d,

1H); 6,64 (s, 1H); 6,83 (d, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 9,13 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-9

Acido 3-(4-{[(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico



10

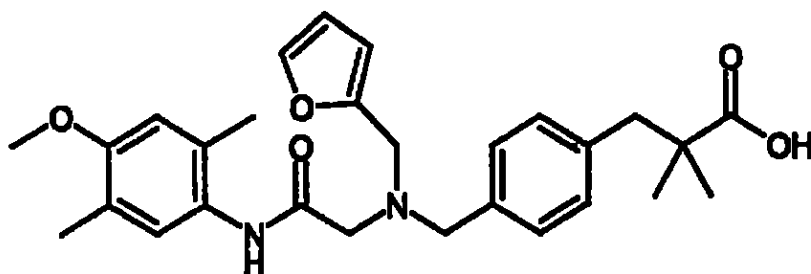
Una solución de 192 mg (0,380 mmol) de 3-(4-{[(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de
 15 terc-butilo (Ejemplo 1-1) en 1 ml de diclorometano se mezcló con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se concentró a vacío, se suspendió con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó 2 x con agua, 1 x con sol.
 20 de acetato sódico al 20%, 1 x con agua y 1 x con sol. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice (diclorometano -> diclorometano/metanol 20:1) proporcionó 150 mg (88%) del
 25 ácido 3-(4-{[(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-

furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,87 (s, 2H); 3,30 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 9,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-10

Acido 3-(4-{[(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico



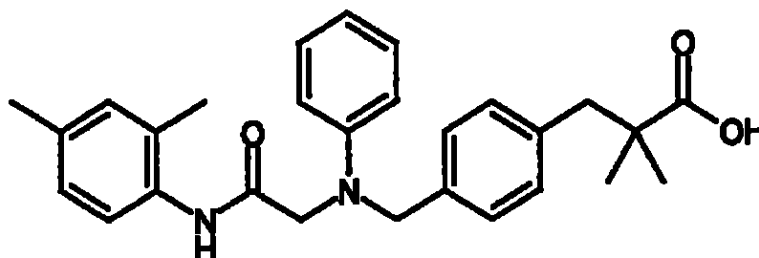
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 170 mg (0,318 mmol) de 3-(4-{[(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-2) con 1 ml de ácido trifluoroacético en 1 ml de diclorometano obteniéndose 133 mg (87%) del ácido 3-(4-{[(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 1,04 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,76 (s, 2H); 3,18 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 6,39 (d, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 9,02 (s ancho, 1H); 12,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-11

Acido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico

10



15 Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 48 mg (0,096 mmol) de 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-3) con 1 ml de ácido trifluoroacético en
20 2 ml de diclorometano obteniéndose 36 mg (85%) del ácido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

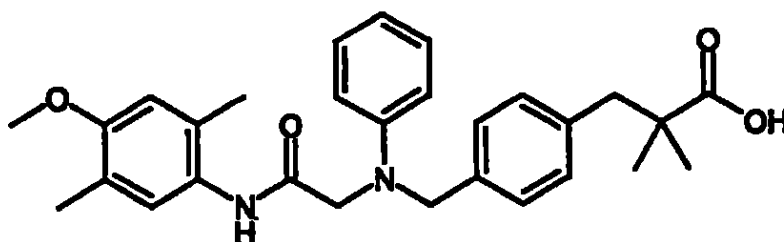
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 6H); 1,90 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,87 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,80-6,95 (m, 4H); 6,98 (d, 1H); 7,14 (s, 4H); 7,27

(m, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,08 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-12

Acido 3-(4-{[N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico

5



10 Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 61 mg (0,115 mmol) de 3-(4-{[N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-4) con 1 ml de ácido trifluoroacético en
15 2 ml de diclorometano obteniéndose 46 mg (85%) del ácido 3-(4-{[N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

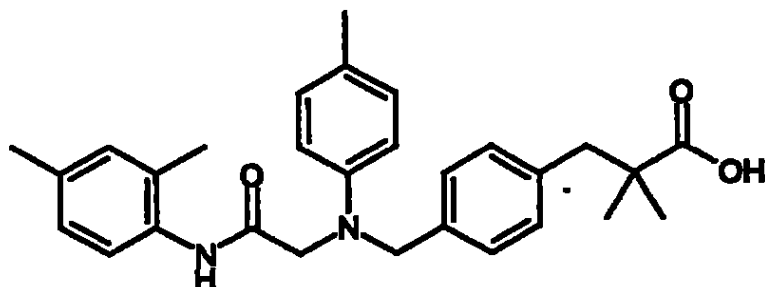
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 6H); 1,94 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,86 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,08 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,83 (dd, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,13 (s, 4H); 7,24 (d, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,93 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-13

Acido 3-(4-{[N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico

25

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 23 mg (0,049 mmol) de 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-5) con 1 ml de ácido trifluoroacético en 2 ml de diclorometano obteniéndose 20 mg (91%) del ácido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

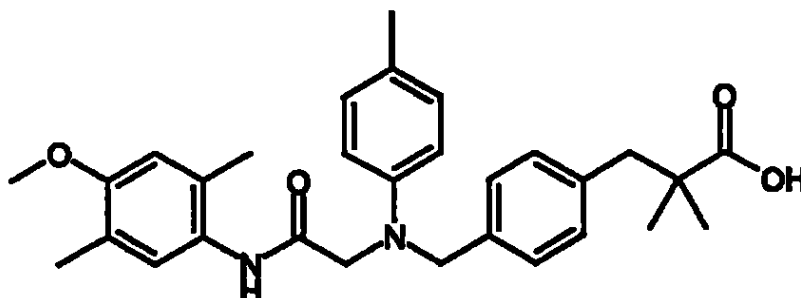
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 6H); 1,92 (s, 3H); 2,25 (s, 6H); 2,86 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 6,79 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,06 (d, 2H); 7,13 (s, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,68 (d, 1H); 8,19 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-14

Acido 3-(4-([N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico

25

5



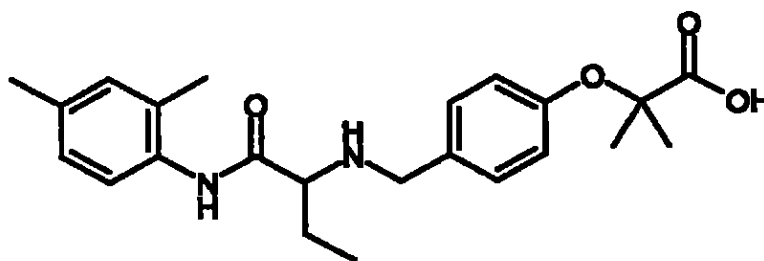
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se
hicieron reaccionar 40 mg (0,073 mmol) de 3-(4-({[N-(2-(4-
10 metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-
metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de
terc-butilo (Ejemplo 1-6) con 1 ml de ácido
trifluoroacético en 2 ml de diclorometano obteniéndose 33
mg (93%) del ácido 3-(4-({[N-(2-(4-metoxi-2,5-
15 dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-
metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 6H); 1,96 (s,
3H); 2,15 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,86 (s, 2H); 3,76 (s,
3H); 4,03 (s, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,80 (dd,
20 2H); 7,07 (d, 2H); 7,14 (s, 4H); 7,36 (s, 1H); 8,02 (s
ancho, 1H).

Ejemplo 1-15

Acido 2-(4-({[1-({[2,4-dimetilfenil)amino]carbonil}-
propil)amino]metil}fenoxi)-2-metilpropiónico

25



5

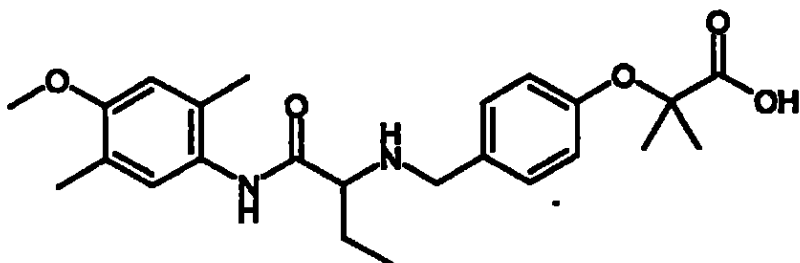
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 170 mg (0,374 mmol) de 2-(4-((1-((2,4-dimetilfenil)amino)carbonyl)propil)amino)metil}-fenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-7) con 0,72 ml (9,35 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de diclorometano obteniéndose 113 mg (72%) del ácido 2-(4-((1-((2,4-dimetilfenil)amino)carbonyl)propil)amino)metil}fenoxi)-2-metilpropiónico.

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, 3H); 1,53 (d, 6H), 1,95 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,67 (s ancho, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 6,61 (d, 2H); 6,82 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,11 (s, 1H); 9,53 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 1-16

Acido 2-(4-((1-([4-metoxi-(2,5-dimetilfenil)amino]carbonyl)propil)amino)metil}fenoxi)-2-metilpropiónico

25



5

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 115 mg (0,237 mmol) de 2-(4-(((1-((4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino)carbónil}propil)amino)-metil}fenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-8) con 0,46 ml (5,93 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de diclorometano obteniéndose 100 mg (93%) del ácido 2-(4-(((1-((4-metoxi-(2,5-dimetilfenil)amino)carbónil}-propil)amino)metil}fenoxi)-2-metilpropiónico.

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H); 1,55 (d, 6H); 1,97 (m, 2H); 2,10 (s, 6H); 3,75 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 6,50 (s, 1H); 6,64 (d, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,65 (s, 1H); 9,38 (s ancho, 1H).

20 Compuestos de partida II

Ejemplo II-1

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[(4-bromofenil)tio]-2-metil-propanoico

Se disolvieron 4-bromotiofenol (100 g) y 2-bromoisobutirato de t-butilo (118 g) en 1 l de etanol y se

25

mezclaron con 29 g de KOH. Se agitó durante 2 h a reflujo, se enfrió y se eliminó el KBr por filtración. El filtrado se concentró y se cristalizó en n-hexano. Se obtuvieron 93,6 g de sólido incoloro.

5 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,48 (s, 15H); 7,38 (m, 4H).

Ejemplo II-2

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[(4-formilfenil)tio]-2-metil-propanoico

Se disolvió 1 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido
10 2-[(4-bromofenil)tio]-2-metil-propanoico en 20 ml de THF y se mezcló con 189 ml (3,02 mmol) de sol. de n-butil-litio en hexano. Directamente después de esto se mezcló con 0,46 ml de dimetilformamida, se calentó a temperatura ambiente y se agitó después durante 1 h. La reacción se
15 interrumpió adicionando 1 ml de HCl 1 N, se concentró y se suspendió en acetato de etilo. Se agitó con sol. sat. de NaHCO₃ así como con sol. de NaCl y se secó (MgSO₄). La purificación cromatográfica (diclorometano) proporcionó 550 mg de aceite amarillo claro.

20 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 4,86 min ([M+H]⁺ = 281).

Ejemplo II-3

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

25 Se dispusieron 550 mg de éster 1,1-dimetiletílico del

ácido 2-[(4-formilfenil)tio]-2-metil-propanoico con 381 mg de furfurilamina en 100 ml de metanol y se mezclaron con 1 ml de ácido acético glacial. Se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se calentó a ebullición brevemente y se mezcló entonces a 0°C a porciones con 493 mg de cianoborohidruro sódico. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente se mezcló con HCl 1 N y se dejó agitando durante 30 min. Entonces se ajustó básicamente con sol. de Na₂CO₃ y se extrajo 2 x con acetato de etilo.

10 La fase org. se lavó (sol. sat. de NaCl) y se secó (MgSO₄). La concentración y purificación cromatográfica (diclorometano/acetato de etilo 10+1) proporcionó 430 mg de un aceite incoloro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,42 (s, 15H); 3,79 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 6,15 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H).

Ejemplo II-4

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se disolvieron 5,4 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 270 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 2,27 g de trietilamina así como 3,74 g de bromoacetato de etilo y 14,85 g de yoduro de tetra-n-

butilamonio. Se agitó durante 48 h a 90°C, se enfrió y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase org. se separó y se lavó dos veces con sol. sat. de NaCl. El secado (MgSO₄), concentración y purificación cromatográfica (ciclohexano/acetato de etilo 5+1) proporcionó 6,4 g de un aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,28 (t, 3H, J = 8,7 Hz); 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 15H); 3,32 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,84 (s, 2H); 4,15 (q, J = 8,7 Hz); 6,17 (m, 1H); 6,30 (m, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H).

Ejemplo II-5

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-carboximetil)(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se dispusieron 192 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 5 ml de etanol y se mezclaron con 0,4 ml de NaOH 1 N. Se agitó durante 1 h a 80°C. Tras control por TLC (CH₂Cl₂/metanol = 10+1) se enfrió, se concentró y el residuo se disolvió en un poco de agua. Se acidificó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron 2 x con agua y 2 x con sol. sat. de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Se concentró, se aplicó sobre gel de sílice y se purificó por

cromatografía de resolución rápida en CH_2Cl_2 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /metanol 50+1 $\rightarrow$ 25+1. Se obtuvieron 132 mg de un aceite incoloro que solidifica alato vacío.

RMN- ^1H (DMSO, 200 MHz): 1,32 (s, 9H,); 1,39 (s, 6H);
5 3,18 (s, 2H); 3,22 (s, 2H); 3,23 (s, 2H); 6,12 (m, 1H);
6,40 (m, 1H); 7,34 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,50 (d, 2H, $J =$
9,0 Hz); 7,59 (m, 1H); 12,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo II-6

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-
10 furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se d_solvieron 4,0 g de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-(2-aminoetil)fenil]tio]-2-metil-propanoico
[(P.J..Brown y col., *J. Med. Chem* 42, 3785-88 (1999)] en
100 ml de metanol y se mezclaron con 2,6 g de furfural. Se
15 añadieron 9,3 ml de ácido acético glacial y se calentó a
ebullición brevemente (10 min). Entonces se enfrió a 0°C
y se añadieron a porciones 4,25 g de cianoborohidruro
sódico. Entonces se agitó durante la noche a temperatura
ambiente. Se mezcló con HCl 1 N hasta reacción ácida y se
20 agitó durante 30 min. Se concentró algo y se ajustó
básicamente con sol. sat. de NaHCO_3 . Entonces se extrajo
dos veces con acetato de etilo, los extractos se lavaron
(sol. sat. de NaCl), se secaron y se concentraron. La
purificación cromatográfica (diclorometano/metanol 15+1)
25 proporcionó 2,4 g del compuesto del título como aceite

incoloro.

R_f (diclorometano/metanol 10+1) = 0,57.

Ejemplo II-7

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-
5 etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-
metil-propanoico

Se disolvieron 2,4 g de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-[2-[(2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-
metil-propanoico con 1,5 g de bromoacetato de etilo, 0,97
10 g de trietilamina y 7,08 g de yoduro de tetra-n-
butilamonio en 100 ml de tetrahidrofurano y se calentaron
a reflujo durante la noche. Se mezcló con acetato de etilo
y agua y se agitó con agua y sol. sat. de NaCl. La
concentración y cromatografía (éter de petróleo/acetato de
15 etilo 10+1) proporcionó 1,38 g del compuesto del título.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz): 1,18 (t, 3H, J = 7,8 Hz);
1,37 (s, 15H); 2,77 (m, 4H); 3,32 (s, 2H); 3,81 (s, 2H);
4,06(q, 2H, J = 7,8 Hz); 6,21 (m, 1H); 6,34 (m, 1H); 7,16
(d, 2H, J = 9,6 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 9,6 Hz); 7,58 (m,
20 1H).

Ejemplo II-8

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-
[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-
metil-propanoico

25 Se mezcló 1 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido

2-[[4-[2-[(2-etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]etil]-
fenil]tio]-2-metil-propanoico con 6,5 ml de NaOH en 10 ml
de etanol. Se agitó durante 1 h a 80°C, se concentró, se
disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N. La extracción
5 por tres veces con acetato de etilo y la cromatografía
(diclorometano/metanol 5+1) proporcionó 744 mg como aceite
incoloro.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz): 1,36 (s, 15H); 2,75 (m, 4H);
3,20 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 6,18 (m, 1H); 6,88 (m, 1H);
10 7,12 (d, 2H, J = 9,5 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 9,5 Hz); 7,56
(m, 1H).

Ejemplo II-9

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[(2-
metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

15 Se dispusieron 7,9 g de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[(4-formilfenil]tio]-2-metil-propanoico con 4,23
g de metoxietilamina en 100 ml de metanol y se mezclaron
con 19 ml de ácido acético. Se agitó durante 15 min a TA,
se calentó a ebullición brevemente y se mezcló entonces a
20 0°C a porciones con 8,9 g de cianoborodihuro sódico. Tras
agitar durante la noche a temperatura ambiente se mezcló
con HCl 1 N y se dejó agitar durante 30 min. Entonces se
ajustó básicamente con solución de carbonato sódico y se
extrajo 2 x con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó
25 con solución sat. de sal común y se secó sobre sulfato

magnésico. La concentración y purificación cromatográfica proporcionó 5,6 g (58%) de un aceite incoloro.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,45 (m, 3H, CH₂ + NH), 3,37 (s, 3H), 3,88 (s, 2H),
5 7,25-7,52 (m, 4H).

Ejemplo II-10

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[2-(5-metilfuranometil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se dispusieron 8,0 g de éster 1,1-dimetiletílico del
10 ácido 2-[(4-formilfenil]tio]-2-metil-propanoico con 6,3 g
de 5-metil-2-furanometanoamina en 100 ml de metanol y se
mezclaron con 16 ml de ácido acético. Se agitó durante 15
min a TA, se calentó a ebullición brevemente y se mezcló
entonces a 0°C a porciones con 5,7 g de cianoborodrihuro
15 sódico. Tras agitar durante la noche a temperatura
ambiente se mezcló con HCl 1 N y se dejó agitar durante 30
min. Entonces se ajustó básicamente con solución de
carbonato sódico y se extrajo 2 x con acetato de etilo. La
fase orgánica se lavó con solución sat. de sal común y se
20 secó sobre sulfato magnésico. La concentración y
purificación cromatográfica proporcionó 4,8 g (45%) de un
aceite incoloro que tendía a descomponerse y que se
almacenó a -25°C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 15H), 1,72 (s,
25 1H, NH), 2,28 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,88

(m, 1H), 6,03 (m, 1H), 7,28 (dd, 2H, $J = 11$ Hz), 7,45 (m, 2H, $J = 11$ Hz)).

Ejemplo II-11

2-Bromo-N-(2,4-dimetilfenil)-acetamida

- 5 Se disolvieron 117 g de trietilamina y 140 g de 2,4-dimetilanilina en 2 l de cloruro de metileno y se mezclaron con una solución de 233 g de bromuro de alfa-bromoacetilo en 400 ml de cloruro de metileno a 15°C como máximo en el transcurso de 30 min enfriando con hielo.
- 10 Tras 30 min de tiempo de reacción se filtró con succión el precipitado, se disolvió el residuo en 3 l de cloruro de metileno, se juntó con el filtrado y se lavó dos veces con 2 l de agua así como con 2 l de solución sat. de sal común. Se secó sobre sulfato sódico, se filtro con
- 15 succión, se concentró y se cristalizó el residuo en etanol. Se obtuvieron 193 g del compuesto del título.

Ejemplo II-12

2-Bromo-N-(2,4-diclorofenil)-acetamida

- 20 Este compuesto se preparó análogamente al Ejemplo II-11 a partir de 4,2 g de 2,4-dicloroanilina y 5,76 g de bromuro de bromoacetilo así como 2,89 g de trietilamina en cloruro de metileno. Se obtuvieron 5,9 g (80,4%) del compuesto del título.

R_f (diclorometano) : 0,38

- 25 EM (EI pos.) : $M^+ = 283$

Ejemplos de realización 2**Ejemplo 2-1**

Ester terc-butilico del ácido 2-[[4-[[[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Método a) :

Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 89 mg de hidroxibenzotriazol, 249 ml de trietilamina, 82 mg de 2,4-dimetilanilina y 131 mg de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 200 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 4,87 min ([M+H]⁺ = 523).

Método b) :

Se disolvieron 1,5 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico (Ejemplo II-3) y 1,1 g de 2-bromo-N-(2,4-dimetilfenil)-acetamida (Ejemplo II-9) en 20 ml de DMF y

se mezclaron con 0,4 g de hidrogenocarbonato sódico. Se calentó durante la noche a 90°C, se concentró y se purificó cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 10:1 y 5:1). Se obtuvieron 2,1 g del compuesto del título.

Ejemplo 2-2

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

10 Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 90 mg de hidroxibenzotriazol, 250 ml de trietilamina, 80 mg de 2,4,6-trimetilanilina y 130 mg de clorhidrato de N'-(3-
15 dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
20 (diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 210 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 5,32 min ([M+H]⁺ = 537).

Ejemplo 2-3

25 Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[(2,5-dimetil-

4-metoxifenil) amino]-2-oxoetil] (2-furanilmetil) amino]-
metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil) (2-furanilmetil) amino]-
5 etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 90 mg de
hidroxibenzotriazol, 250 ml de trietilamina, 80 mg de 2,5-
dimetil-4-metoxianilina y 130 mg de clorhidrato de N'-(3-
dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en
5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura
10 ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol.
sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron
(MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
(diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 190
mg de un aceite viscoso

15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 4,90 min ([M + H]⁺ = 552).

Ejemplo 2-4

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-
metoxifenil) amino]-2-oxoetil] (2-furanilmetil) amino]-
20 metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil) (2-furanilmetil) amino]-
etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 90 mg de
hidroxibenzotriazol, 250 ml de trietilamina, 80 mg de 2-
25 metil-4-metoxianilina y 130 mg de clorhidrato de N'-(3-

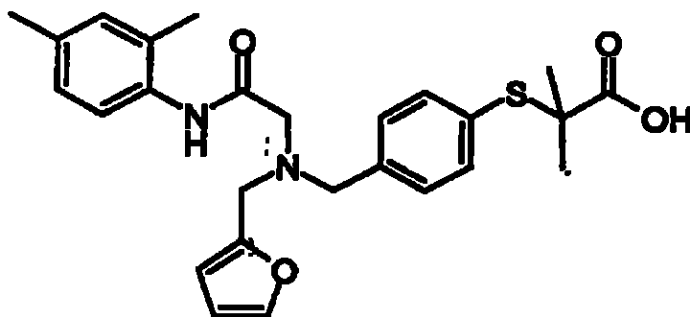
dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 190 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 4,69 min ([M+H]⁺ = 538).

10 **Ejemplo 2-5**

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

15



20

Se disolvieron 90 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron reaccionar con 0,1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 4 h de agitación a

25

temperatura ambiente se concentró y se purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 100+1). Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título como espuma sólida.

5 R_f (diclorometano/metanol 10+1) = 0,3

RMN- ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 1,34 (s, 6H, CH_3), 2,16 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3), 3,24 (s, 2H, CH_2), 3,76 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 2H, CH_2), 6,38-6,40 (m, 2H, 2x furanil-H), 6,93-6,95 (d, 2H, Ar-H), 7,0 (s, 1H, Ar-H),
10 7,38-7,51 (m, 4H, Ar-H), 7,60-7,61 (m, 1H, furanil-H), 9,14 (s, 1H, NH).

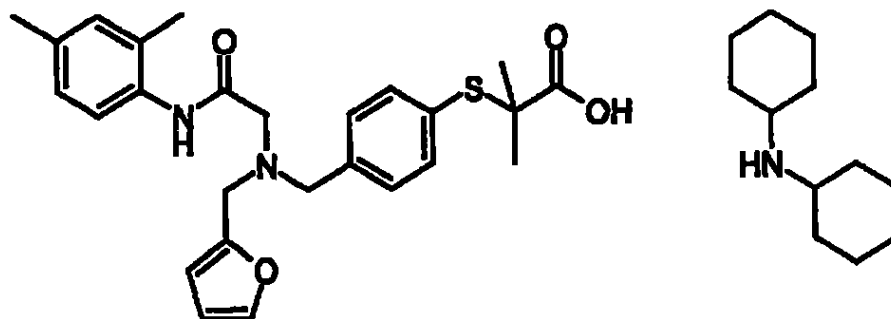
EM (ESI pos.): m/z = 467 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z = 489 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 3,76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$).

15 Ejemplo 2-5a

Sal de dicitclohexilamonio del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

20



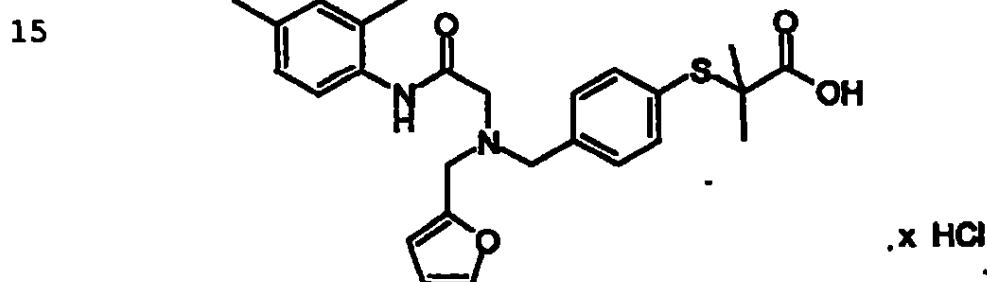
25

Se disolvieron 500 mg de ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico (Ejemplo 2-5) en 500 mg de acetonitrilo y se adicionaron 194 mg de dicicclohexilamina. Se añadió agua y se destiló parte del acetonitrilo hasta turbiedad y se liofilizó. Se obtuvieron 445 mg de un polvo.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): $R_t = 3,76$ min ($[M + H]^+ = 467$).

10 **Ejemplo 2-5b**

Clorhidrato del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico



20 Se disolvieron 1,20 g de ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino)-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico (Ejemplo 2-5) en 100 ml de acetato de etilo caliente y se mezcló con HCl/dietiléter 1 N hasta turbiedad. Los cristales que se
25 formaron se filtraron con succión y se lavaron con éter

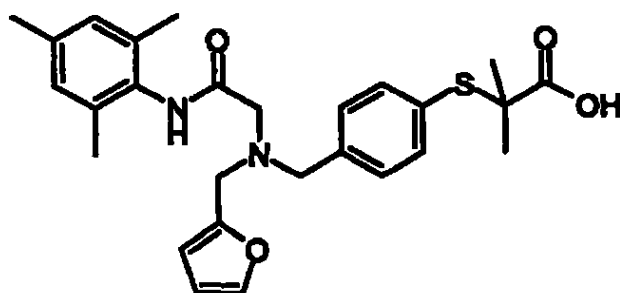
seco. Se obtuvo 1 g del compuesto del título.

P.f. : 155°C (de etanol/dietiléter)

Ejemplo 2-6

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoico

10



Se disolvieron 210 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron reaccionar con 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 4 h de agitación a temperatura ambiente se concentró y se purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 50+1). Se obtuvieron 187 mg del compuesto del título como espuma sólida.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,42 (s, 6H); 2,04 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 3,58 (s ancho, 2H); 4,05 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 6,55 (m, 2H); 6,87 (s, 2H); 7,48 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,51 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,72 (m, 1H); 9,40 (s ancho,

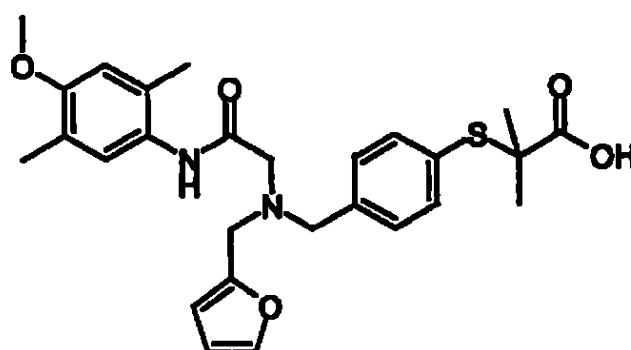
25

1H).

Ejemplo 2-7

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-
2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



Se disolvieron 190 mg de éster terc-butílico del
ácido 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-
15 oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
propanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron
reaccionar con 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 20 h
de agitación a temperatura ambiente se concentró y se
purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 50+1).
20 Se obtuvieron 166 mg del compuesto del título como espuma
sólida.

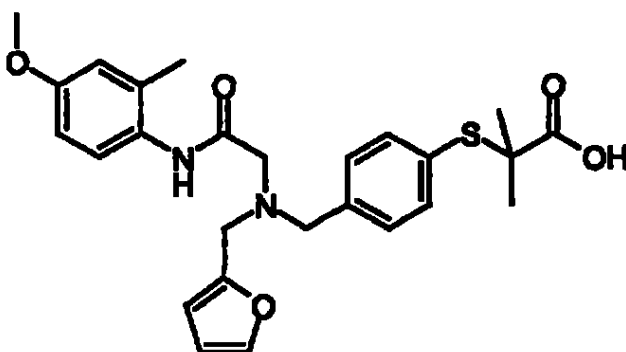
RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,39 (s, 6H); 2,08 (s, 3H);
2,11 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,00 (s ancho, 4H); 6,48 (m,
1H); 6,51 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,48 (m,
25 4H); 7,72 (m, 1H); 9,35 (s ancho, 1H); 12,65 (s ancho,

1H).

Ejemplo 2-8

Acido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



Se disolvieron 200 mg de éster terc-butílico del
ácido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-
15 oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
propanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron
reaccionar con 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 20 h
de agitación a temperatura ambiente se concentró y se
purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 50+1).
20 Se obtuvieron 174 mg del compuesto del título como espuma
sólida.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,38 (s, 6H); 2,12 (s, 3H);
3,7 (s, 3H); 3,80 (s ancho, 2H); 4,00 (s ancho, 2H); 6,45
(m, 1H); 6,55 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,25
25 (m, 1H); 7,48 (m, 4H); 7,71 (m, 1H); 9,37 (s ancho, 1H);

12,65 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2-9

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-
dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-
5 etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se mezclaron 104 mg de éster 1,1-dimetiletilico del
ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-
etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 36 mg de
hidroxibenzotriazol, 0,1 ml de trietilamina, 29 mg de 2,4-
10 dimetilanilina y 53 mg de clorhidrato de N'-(3-
dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en
5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura
ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol.
sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron
15 (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
(diclorometano/acetato de etilo 5 + 1). Se obtuvieron 190
mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 5,3 min ([M+H]⁺ = 537).

20 RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) : 1,38 (s, 9H); 1,40 (s, 6H);
2,08 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,82 (m, 4H); 3,32 (s, 2H);
3,78 (s, 2H); 6,22 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,00 (m, 1H);
7,05 (d, 2H, J = 10,0 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 10,0 Hz),
debajo: (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 8,95 (s ancho, 1H); 12,60
25 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2-10

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

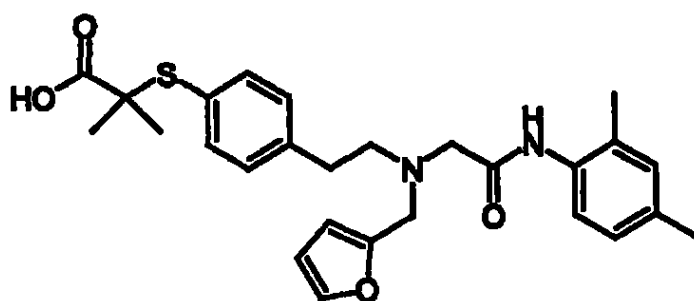
5 Se mezclaron 98 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 33 mg de hidroxibenzotriazol, 0,09 ml de trietilamina, 34 mg de 2,5-dimetil-4-metoxianilina y 49 mg de clorhidrato de N'-
10 (3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
15 (diclorometano/acetato de etilo 5+1). Se obtuvieron 48 mg de un aceite viscoso.

TLC: R_f = 0,65 (diclorometano/acetato de etilo 10+1).

Ejemplo 2-11

Acido 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico
20

5



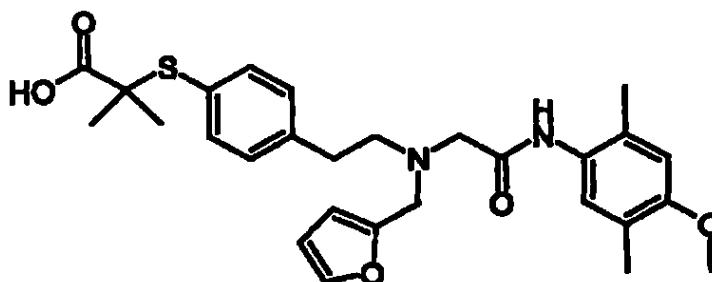
Se disolvieron 38 mg de éster terc-butílico del ácido
 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-
 furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en
 10 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 0,27 ml de ácido
 trifluoroacético. Se agitó durante 24 h a temperatura
 ambiente, se eliminó el tolueno y se cromatografió el
 residuo (diclorometano/metanol 10+1). Se obtuvieron 33 mg
 de aceite incoloro.

15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): $R_t = 3,38$ min ($[M+H]^+ = 481$).

Ejemplo 2-12

Acido 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetil-4-
 metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-
 20 etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

25



Se disolvieron 30 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metilpropanoico en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 5 0,20 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se eliminó el tolueno y se cromatografió el residuo (diclorometano/metanol 10+1). Se obtuvieron 27 mg de aceite que oscurecía al aire.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua .
10 (gradiente): $R_t = 3,78$ min ($[M+H]^+ = 511$).

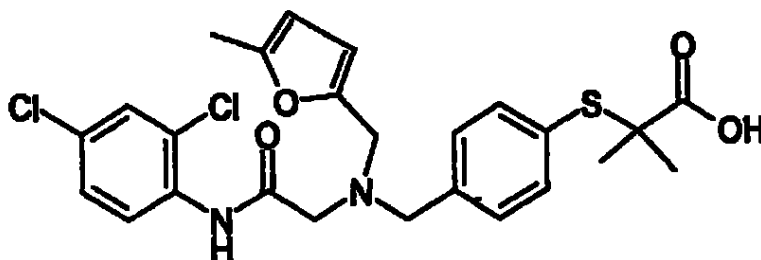
RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,35 (s, 9H); 2,05 (s, 3H);
2,10 (s, 3H); 2,82 (m, 4H); 3,25 (s, 2H); 3,72 (s, 3H);
3,82 (s, 2H); 6,33 (m, 1H); 6,72 (m, 1H); 7,15 (d, 2H, J
= 9,8 Hz); 7,24 (d, 2H, J = 9,8 Hz), debajo: (m, 1H); 7,62
15 (m, 1H); 8,88 (s ancho, 1H); 12,55 (s ancho, 1H).

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de ejemplo:

Ejemplo 2-13

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2,4-diclorofenil)amino]etil]amino]metil]-fenil]tio]-propanoico
20

5



Rendimiento: 343 mg (68%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1,50 (s, 6H, 2x CH₃),
 2,19 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 2H, CH₂),
 10 3,83 (s, 2H, CH₂), 4,30 (s a, 1H, COOH), 5,85 (m, 1H,
 furanil-H), 6,16 (m, 1H, furanil-H), 7,18-7,49 (m, 6H, Ar-
 H), 8,30 (m, 1H, Ar-H), 9,68 (s, 1H, NH).

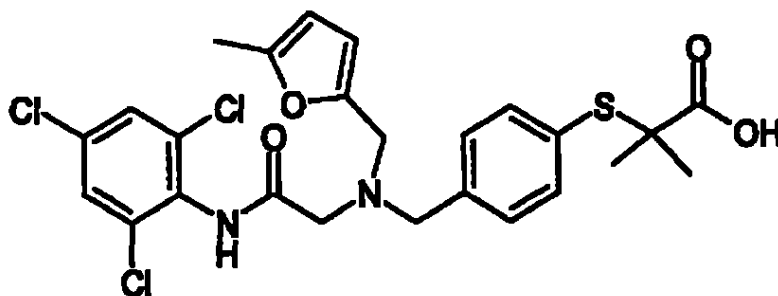
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): R_t = 3,42 min ([M+H]⁺ = 521).

15

Ejemplo 2-14

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
 oxo-2-[(2,4,6-triclorofenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

20



25

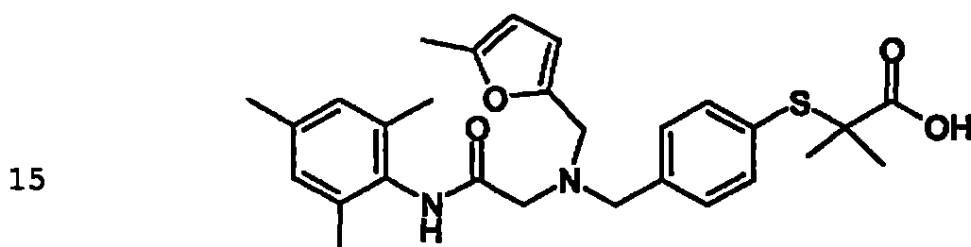
Rendimiento: 90 mg (36%)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ = 1,53 (s, 6H, 2x CH₃),
 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,75 (s, 2H, CH₂), 4,25 (s, 2H, CH₂),
 4,28 (s, 2H, CH₂), 5,95 (m, 1H, furanil-H), 6,49 (m, 1H,
 furanil-H), 7,35 (s, 2H, Ar-H), 7,38-7,51 (m, 4H, Ar-H),
 5 9,51 (s, 1H, NH).

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): R_t = 3,05 min ([M+H]⁺ = 555).

Ejemplo 2-15

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
 10 oxo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico



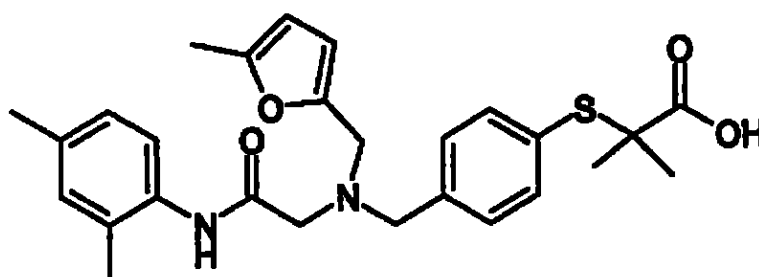
Rendimiento: 46 mg (26%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 20 (gradiente): R_t = 4,18 min ([M+H]⁺ = 494).

Ejemplo 2-16

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
 oxo-2-[(2,4-dimetilfenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

5



Rendimiento: 183 mg (41%)

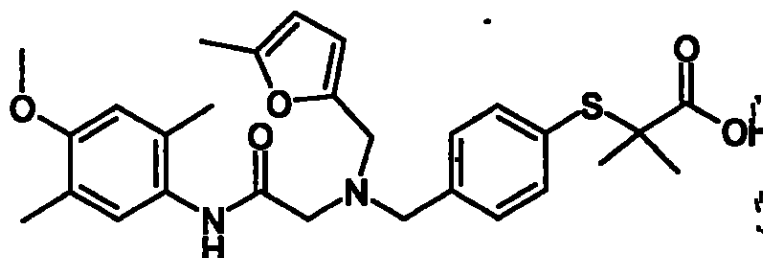
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,80$ min ($[M+H]^+ = 481$).

10

Ejemplo 2-17

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)methyl][2-oxo-2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]etil]amino]metil]-fenil]tio]-propanoico

15



20

Rendimiento: 149 mg (67%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 4,10$ min ($[M+H]^+ = 511$).

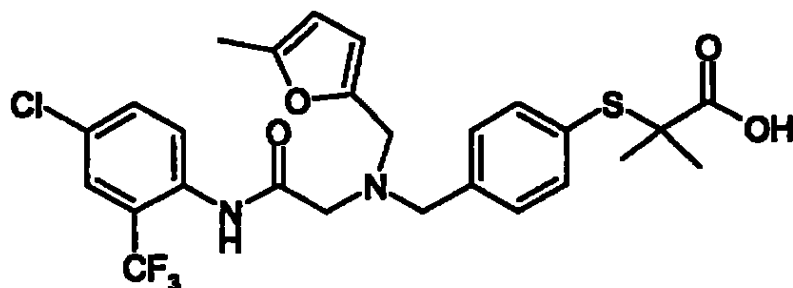
Ejemplo 2-18

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)methyl][2-oxo-2-[(4-cloro-2-trifluorometilfenil)amino]etil]amino]-

25

metil]fenil]tio]-propanoico

5



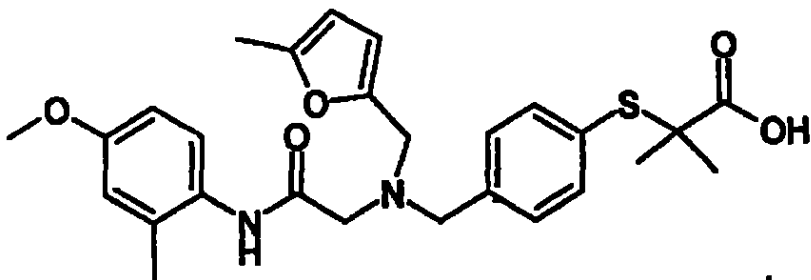
Rendimiento: 63 mg (22%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
10 (gradiente): $R_t = 3,48$ min ($[M+H]^+ = 555$).

Ejemplo 2-19

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino]etil]amino]-metil]fenil]tio]-propanoico

15



20

Rendimiento: 24 mg (18%)

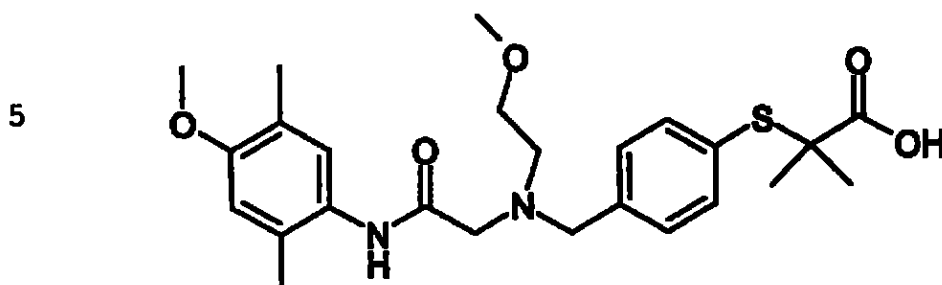
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,59$ min ($[M+H]^+ = 497$).

Ejemplo 2-20

25

Acido 2-metil-2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxi-

fenil)amino]-2-oxoetil] (2-metoxietil)amino]metil]fenil]-
tio]-2-metil-propiónico

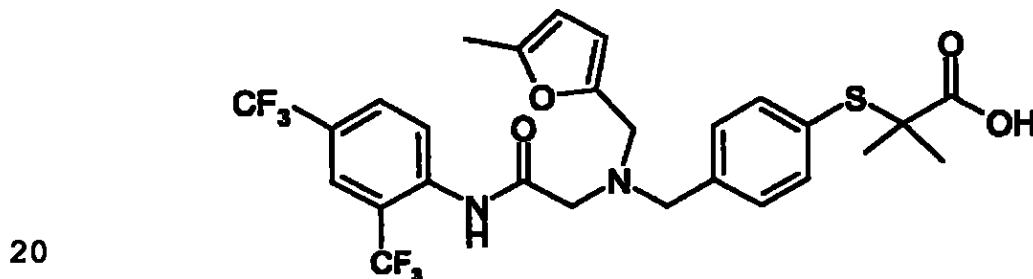


Rendimiento: 60 mg (60%)

10 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,15$ min ($[M+H]^+ = 475$).

Ejemplo 2-21

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
oxo-2-[(2,4-bistrifluorometilfenil)amino]etil]amino]-
15 metil]fenil]tio]-propanoico



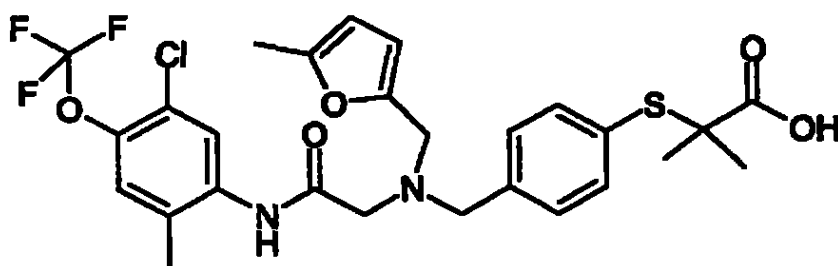
Rendimiento: 16 mg (20%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 3,59$ min ($[M+H]^+ = 589$).

25 **Ejemplo 2-22**

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2-metil-4-trifluorometoxi-5-clorofenil)amino]-etil]amino]metil]fenil]tio]-propanoico

5



10

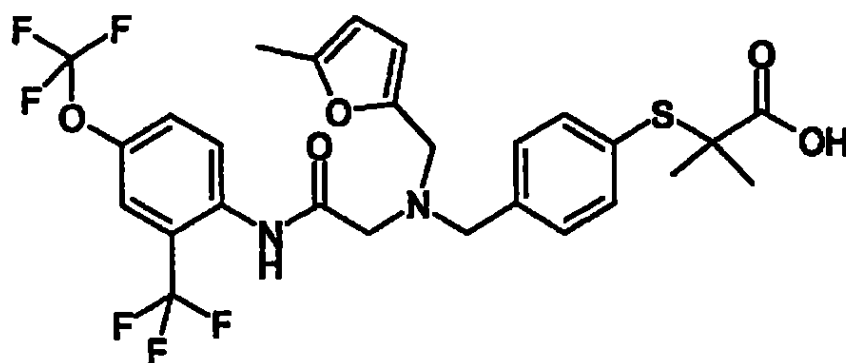
Rendimiento: 89 mg (81%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 3,36$ min ($[M+H]^+ = 585$).

Ejemplo 2-23

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2-trifluorometil-4-trifluorometoxifenil)amino]-etil]amino]metil]fenil]tio]-propanoico

20



Rendimiento: 22 mg (34%)

25

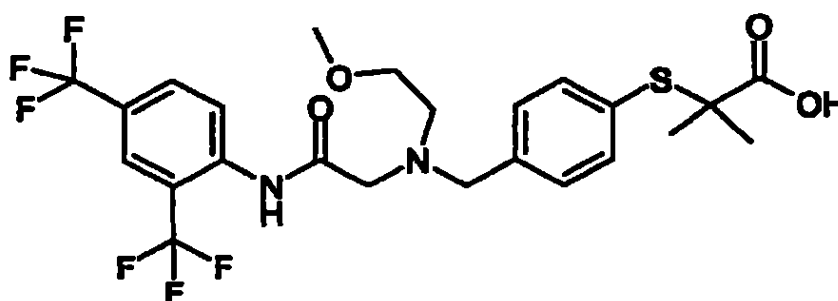
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua

(gradiente): $R_t = 3,52 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 605$).

Ejemplo 2-24

Acido 2-[[4-[[[(2,4-bis(trifluorometil)fenil]amino)-
2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



Rendimiento: 26 mg (20%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua

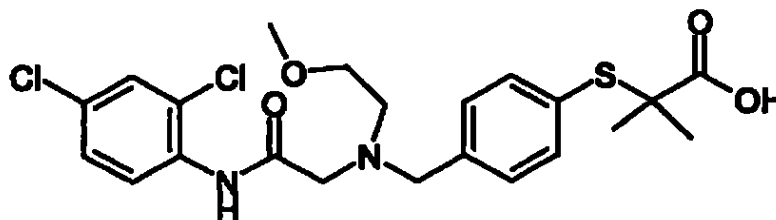
(gradiente): $R_t = 3,05 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 553$).

15

Ejemplo 2-25

Acido 2-[[4-[[[2-[[2,4-diclorofenil]amino]-2-
oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
propanoico

20



Rendimiento: 61 mg (27%).

25

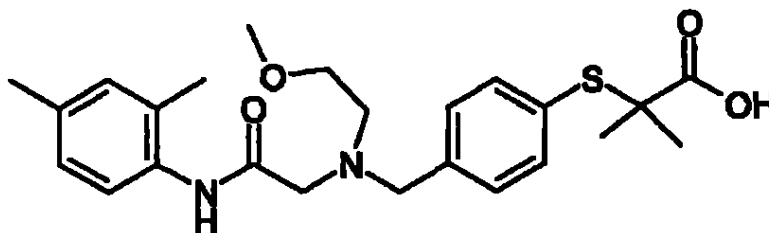
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,38$ (s, 6H, 2x CH_3),

2,82 (m, 2H, CH₂), 3,23 (s, 3H, OMe), 3,32 (s, 2H, CH₂),
3,50 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 2H, CH₂), 5,28 (s, 1H, COOH),
7,15-7,48 (m, 6H, Ar-H), 8,35 (m, 1H, Ar-H), 9,90 (s, 1H,
NH).

5 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 2,76 min ([M + H]⁺ = 485).

Ejemplo 2-26

Acido 2-[[4-[[[2-[[2,4-dimetilfenil]amino]-2-
oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
10 propanoico



15

Rendimiento: 50 mg (75%).

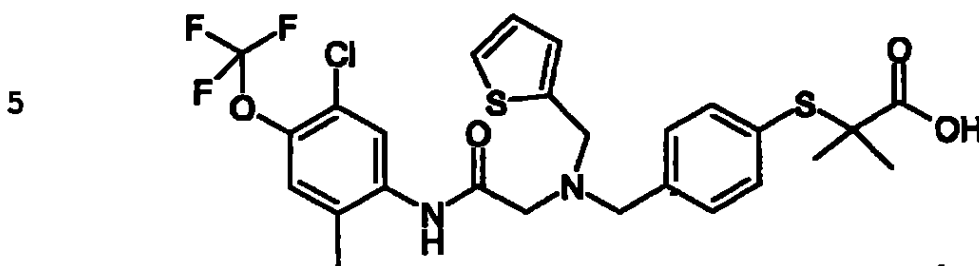
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1,50 (s, 6H, 2x CH₃),
2,15 (s, 3H, Me), 2,28 (s, 3H, Me), 3,34 (s, 3H, OMe),
3,40 (m, 2H, CH₂), 3,68 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 2H, CH₂),
20 4,32 (s, 2H, CH₂), 5,40 (s, 1H, COOH), 7,00 (m, 2H, Ar-H),
7,32-7,52 (m, 7H, Ar-H), 9,00 (s, 1H, NH).

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 2,22 min ([M+H]⁺ = 445).

Ejemplo 2-27

25 Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-tiofenil)metil][2-oxo-2-

[(2-metil-4-trifluorometoxi-5-clorofenil)amino]etil]-
amino]metil]fenil]tio]-propanoico



Rendimiento: 200 mg (99%)

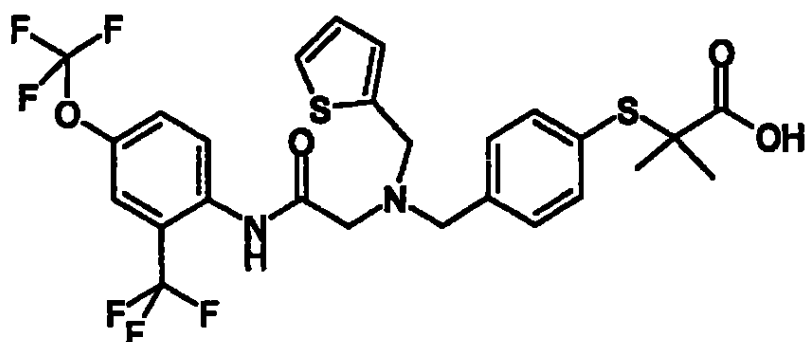
10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1,50 (s, 6H, 2x CH₃),
2,20 (s, 3H, Me), 3,61 (s, 2H, CH₂), 4,20 (s, 2H, CH₂),
4,48 (s, 2H, CH₂), 5,60 (s, 1H, COOH), 7,00 (m, 2H, Ar-H),
7,02-7,17 (m, 3H, Ar-H y tienil-H), 7,36 (m, 3H, Ar-H),
7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,00 (s, 1H, Ar-H), 8,88 (s, 1H, NH).

15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 3,40 min ([M+H]⁺ = 587).

Ejemplo 2-28

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-tiofenil)metil][2-oxo-2-
[(2-trifluorometil-4-trifluorometoxi-fenil)amino]etil]-
20 amino]metil]fenil]tio]-propanoico

5



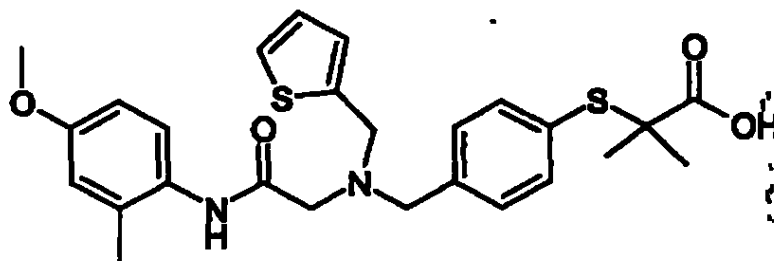
Rendimiento: 80 mg (98%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 10 (gradiente): $R_t = 3,56$ min ($[M+H]^+ = 606$).

Ejemplo 2-29

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-tiofenil)metil][2-oxo-2-
 [(2-metil-4-metoxi-fenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

15



20

Rendimiento: 83 mg (83%)

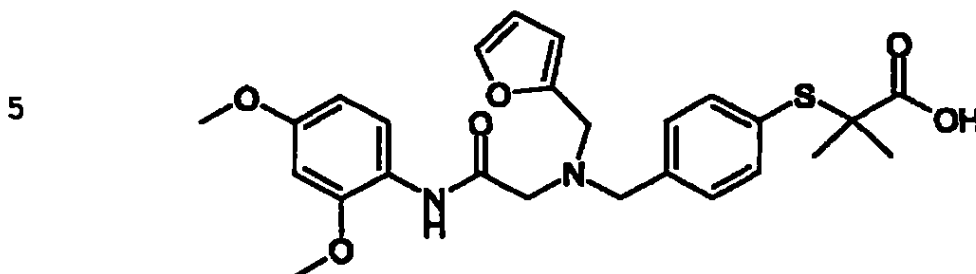
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): $R_t = 2,74$ min ($[M+H]^+ = 498$).

Ejemplo 2-30

25

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-furanil)metil][2-oxo-2-

[(2,4-dimetoxifenil)amino]etil]amino]metil]fenil]tio]-
propanoico

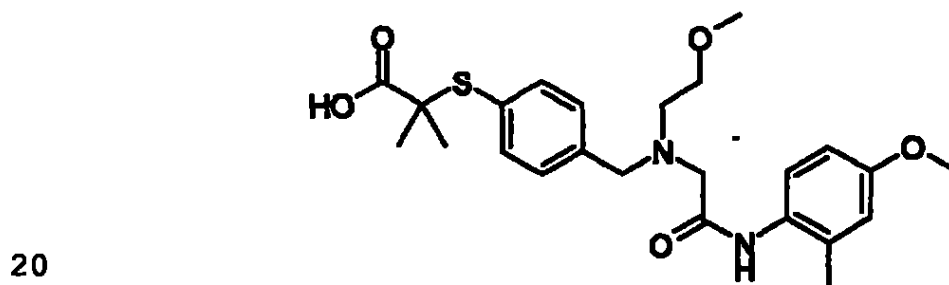


Rendimiento: 75 mg (60%)

10 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 4,19$ min ($[M+H]^+ = 499$).

Ejemplo 2-31

Acido 2-[[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-
oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
15 propanoico



Rendimiento: 65% del teórico.

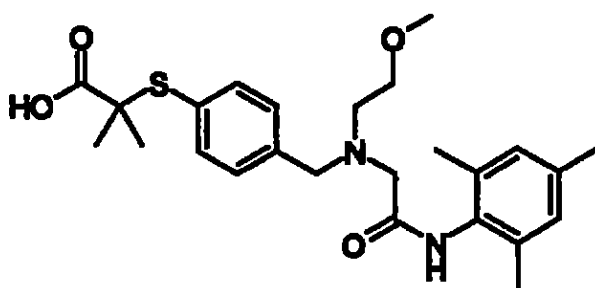
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,51$ (s, 6H); 2,18 (s,
3H); 3,34 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 2H); 3,65-3,75 (m, 2H);
25 3,77 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 6,67-6,78 (m,

2H); 7,35-7,44 (m, 3H); 7,52 (d, 2H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 2-32

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



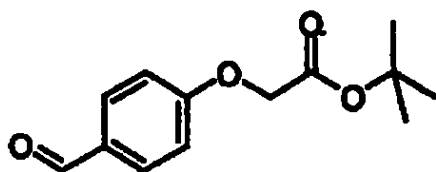
Rendimiento: 89% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 6H); 2,12 (s, 6H); 2,55 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,38-3,54 (m, 2H); 3,65-
15 3,77 (m, 2H); 3,85-3,94 (m, 2H); 4,30-4,45 (m, 2H); 6,67-
6,87 (s, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 8,82 (s a, 1H).

Compuestos de partida III**Ejemplo III-1**

(4-Formilfenoxi)acetato de terc-butilo

5



A una solución de 27,50 g (225,18 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído en 200 ml de dioxano se añadieron a
10 temperatura ambiente 31,60 g (281, 48 mmol) de t-butilato potásico y 52,70 (270,22 mmol) de bromoacetato de t-butilo y se calentó a ebullición durante la noche. Tras adición de 1 l de agua se extrajo con dietiléter, se lavó con solución 1 N de hidróxido sódico, agua y solución saturada
15 de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se eliminó el disolvente por destilación. La cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano/acetato de etilo 20:1 -> 10:1 -> 5:1) proporcionó tras cristalización en pentano el compuesto
20 deseado.

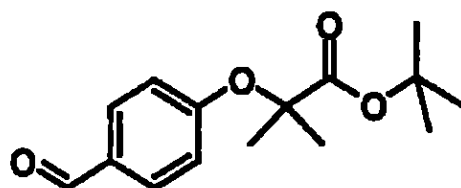
Rendimiento: 31%

Punto de fusión : 58-60°C

Ejemplo III-2

2-(4-Formilfenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

25



5 Se disolvieron en 250 ml de N,N-dimetilformamida
24,42 g (200 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y se mezclaron
con 27,64 g (200 mmol) de carbonato potásico. Se añadieron
a 100°C gota a gota 53,55 g (240 mmol) de α -
bromoisobutirato de t-butilo. Se agitó posteriormente
10 durante 1 h, se añadieron otros 200 mmol de carbonato
potásico y 240 mmol de α -bromoisobutirato de t-butilo y
tras 4 horas a 100°C se mezclaron con 1 l de agua. Tras
extracción con dietiléter, lavado con solución 1 N de sosa
caústica y solución saturada de cloruro sódico así como
15 secado sobre sulfato magnésico se eliminó el disolvente
por destilación y el residuo se purificó por cromatografía
de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano ->
ciclohexano/acetato de etilo 20:1 -> 10:1 -> 5:1) y se
secó a vacío. Se obtuvo el compuesto deseado en forma de
20 cristales incoloros con un rendimiento del 42%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H), 1,62 (s,
6H), 6,91 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 9,88 (s, 1H).

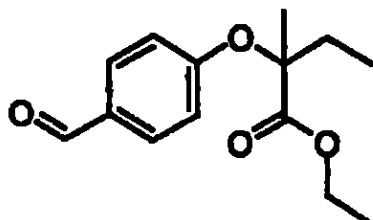
EM (ESI): 265 [M+H]⁺.

Análogamente a la descripción del Ejemplo III-2 se
25 obtuvieron:

Ejemplo III-3

2-(4-Formilfenoxi)-2-metilbutanoato de etilo

5

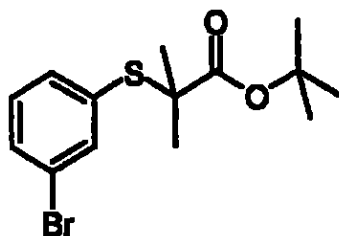


Rendimiento: 11,71%

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,90-2,20 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,85 (s, 1H).

EM (ESI): 265 [M+H]⁺, 273 [M+Na]⁺.**Ejemplo III-4**

2-[(3-Bromofenil)sulfanil]-2-metilpropanoato de terc-
15 butilo



20

Rendimiento: 87%

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 7,14-7,28 (m, 1H), 7,39-7,53 (m, 2H), 7,67 (t, 1H).

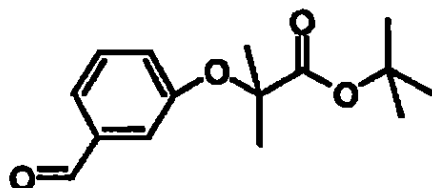
EM (DCI/NH₃): 348 [M+NH₄]⁺.

25

Ejemplo III-5

2-(3-Formilfenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

5



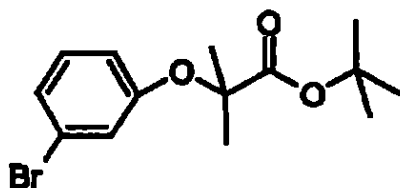
Rendimiento: 35%

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 1,61 (s, 6H), 7,14 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,45-
10 5,52 (m, 1H).

EM (DCI/NH₃): 282 [M+NH₄⁺].**Ejemplo III-6**

2-(3-Bromofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

15

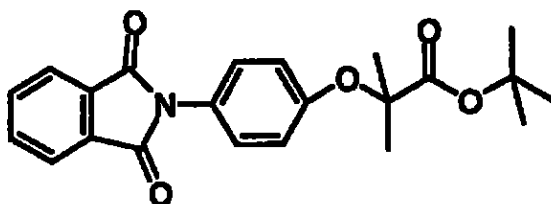


Rendimiento: 21%

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 6,74-6,83 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H).
20

EM (DCI/NH₃): 332 [M+NH₄⁺].**Ejemplo III-7**

2-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenoxi]-
25 2-metilpropanoato de terc-butilo



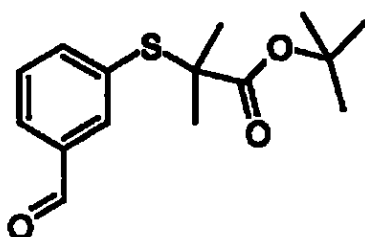
5

Rendimiento: 24%

Punto de fusión: 142-143°C

Ejemplo III-8

2-[(3-Formilfenil)sulfanyl]-2-metilpropanoato de
10 terc-butilo



15

Se disolvieron a -78°C 30,00 g (90,56 mol) del
compuesto del Ejemplo III-4 en tetrahidrofurano y se
mezclaron con 36,2 ml de una solución 2,5 M de n-butil-
litio en hexano. A continuación se añadieron 13,94 ml
20 (181,12 mmol) de N,N-dimetilformamida. Tras 30 min se
calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora.
Se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 1 N, se eliminó el
disolvente por destilación y el residuo se extrajo con
acetato de etilo, se lavó con solución saturada de
25 hidrogenocarbonato sódico y de cloruro sódico y

seguidamente se secó sobre sulfato magnésico. Tras cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (diclorometano) se purificó el compuesto deseado por NP-HPLC (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtuvo con un
5 rendimiento del 10%.

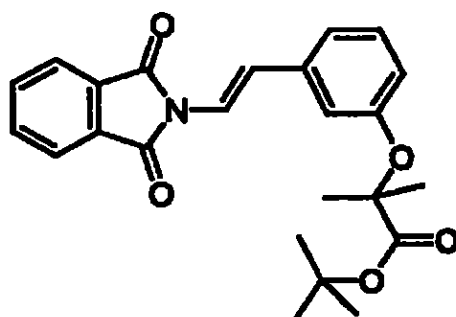
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 6H), 7,50 (t, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 10,00 (s, 1H).

EM (DCI/NH₃): 298 [M+NH₄⁺].

10 **Ejemplo III-9**

2-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-
11)etenil]fenoxi}-2-metil-propanoato de terc-butilo

15



Se calentaron a 130°C en un autoclave 14,93 g (47,37
20 mmol) del compuesto del Ejemplo III-6, 10,25 g (59,21 mmol) de vinilftalimida, 0,39 g (1,27 mmol) de tris-*o*-tolilfosfina, 0,07 (0,32 mmol) y 21,78 g (215,23 mmol) de trietilamina. Tras añadir agua/metanol se filtró con succión el precipitado y se cristalizó en
25 ciclohexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 66%

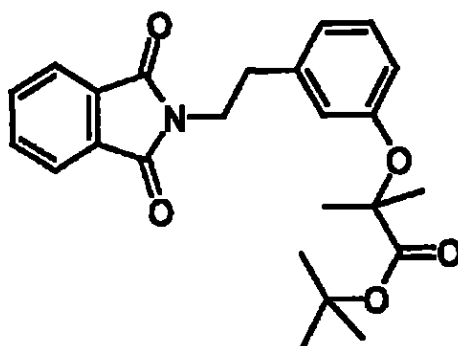
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 6,73 (dd, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,80-8,00 (m, 4H).

5 EM (DCI/NH₃): 425 [M+NH₄⁺].

Ejemplo III-10

2-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-
11)etil]fenoxi}-2-metil-propanoato de terc-butilo

10



15

Se disolvieron en 200 ml de tetrahidrofurano 15,00 g (36,81 mmol) del compuesto del Ejemplo III-9 y se agitaron durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a presión normal en presencia de una suspensión de 2,0 g (2,16 mmol) de catalizador de Wilkinson en 40 ml de etanol. La cromatografía de resolución rápida por dos veces en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 10:1 -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 5:1 y ciclohexano -> ciclohexano/diclorometano -> diclorometano) proporcionó el
20 compuesto deseado con un rendimiento del 64%.
25

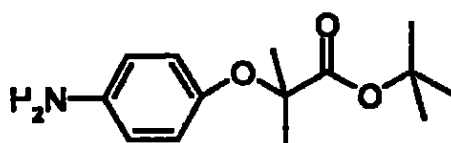
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,82-3,95 (m, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,62-7,76 (m, 2H), 7,77-7,89 (m, 2H).

5 EM (ESI): 432 [M+Na⁺], 841 [2M+Na⁺].

Ejemplo III-11

2-(4-Aminofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

10



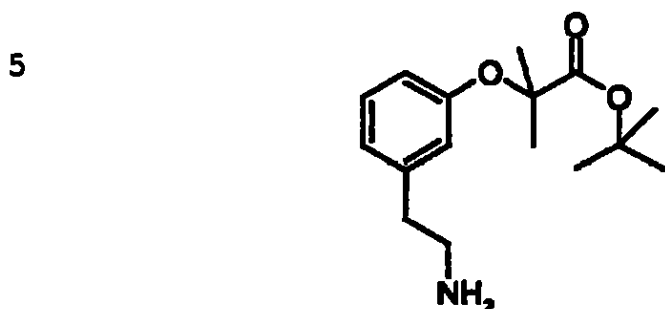
Se disolvieron en 25 ml de etanol 18,88 g (49,50 mmol) del compuesto del Ejemplo III-7 y se calentaron durante 2 h a ebullición con 12,04 ml (247,49 mmol) de hidrato de hidracina y a continuación durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó, se lavó con etanol, el filtrado se concentró y a continuación se diluyó con 1 l de dietiléter. Esta solución se lavó con solución 1 N de hidróxido sódico y saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico. Tras eliminar el disolvente se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 87%.

Punto de fusión: 87-88°C.

Análogamente a la descripción del Ejemplo III-11 se obtuvo:

Ejemplo III-12

2-[3-(2-Aminoetil)fenoxi]-2-metilpropanoato de terc-butilo



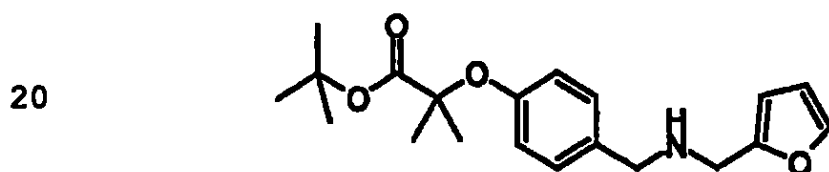
10 Rendimiento: 70%

RMN-¹H (200 MHz, CCl₃): δ = 1,31 (s ancho, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 6,64-6,75 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

EM (EI): 279 [M⁺].

15 **Ejemplo III-13**

2-(4-{[(2-Furilmetil)amino]metil}fenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo



Se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente en 350 ml de 1,2-diclorometano 20,00 g (75,67 mmol) del compuesto del Ejemplo III-2 y 7,35 g (75,67 mmol) de

25

furfurilamina con 24,06 g (113,50 mmol) de acetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Tras secado de la fase orgánica sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente por destilación el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 2:1). El compuesto deseado se obtuvo con un rendimiento del 72%.

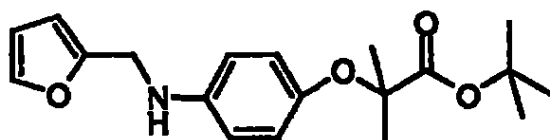
10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,61 (s ancho, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,26-6,36 (m, 1H), 6,70-6,88 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H).

EM (ESI): 346 [M+H⁺].

15 **Ejemplo III-14**

2-{4-[(2-Furilmetil)amino]fenoxi}-2-metilpropanoato de terc-butilo

20



Se disolvieron en 80 ml de 1,2-diclorometano 4,79 g (19,06 mmol) del compuesto del Ejemplo III-11 y 1,83 g (19,06 mmol) de furfural y se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente en presencia de 6,06 g (28,59 mmol)

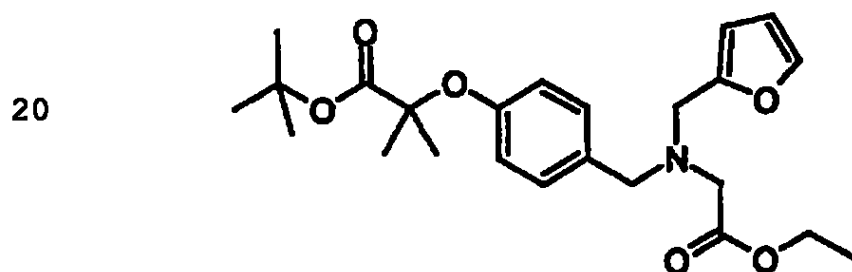
de acetoxiborohidruro sódico. La solución de reacción se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Tras secado de la fase orgánica sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente por destilación el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 2:1) y mediante NP-HPLC (ciclohexano/acetato de etilo 10:1). El compuesto deseado se obtuvo con un rendimiento del 79%.

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 3,80 (s ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,50-6,61 (m, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H).

EM (DCI/NH₃): 332 [M+H⁺], 349 [M+NH₄⁺].

15 **Ejemplo III-15**

2-[4-[[(2-Etoxí-2-oxoetil) (2-furanilmetil) amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo



Se dispusieron en 200 ml de tetrahidrofurano 18,14 g (52,50 mmol) del compuesto del Ejemplo III-13, 11 ml de

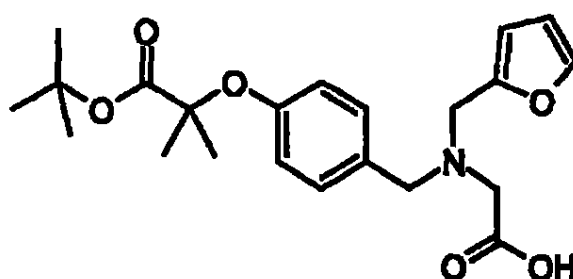
triethylamina y 1,10 g (2,97 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio, se mezclaron con 8,77 ml (78,75 mmol) de bromoacetato de etilo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente así como 2 horas a 60°C. A
5 continuación se mezcló con agua y acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y tras eliminación del disolvente el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 4:1 ->
10 ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 5:1). El rendimiento del compuesto deseado fue cuantitativo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,28-6,34 (m, 1H), 6,77-
15 6,85 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H).

EM (ESI): 432 [M+H]⁺.

Ejemplo III-16

2-[4-[[(Carboximetil) (2-furanilmetil) amino] metil]-
fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo



20

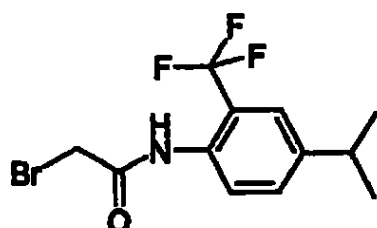
25

Se agitaron en 785 ml de etanol 22,01 g (51,00 mmol) del compuesto del Ejemplo III-15 en presencia de 6,12 g (153,00 mmol) de hidróxido sódico durante 1 hora a 80°C. Tras eliminar por destilación el disolvente y adición de agua se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. A continuación se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico. Tras secado sobre sulfato magnésico y reducción de la cantidad de disolvente el producto se filtró con succión y se secó, obteniéndose el compuesto deseado con un rendimiento del 74%.

Punto de fusión: 152-155°C

Ejemplo III-17

2-Bromo-N-[4-isopropil-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida



Se dispusieron 50 g (246,06 mmol) de 4-isopropil-2-(trifluorometil)anilina junto con 27,39 g (270,66 mmol) de trietilamina en 1000 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°-5°C gota a gota 54,63 g (270,66 mmol) de bromuro de bromoacetilo disueltos en 200 ml de diclorometano. La mezcla de reaacción se agitó durante 20 horas a

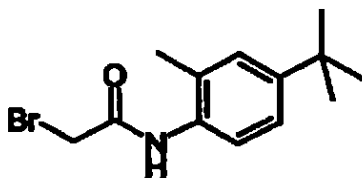
temperatura ambiente. A continuación se extrajo la mezcla de reacción sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el
5 disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente. El producto se cristalizó en ciclohexano/n-pentano, se filtró con succión y se secó a 40°C a vacío durante 20 horas. Se obtuvieron 32,45 g (45% del teórico) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 2,95 (sept., 1H); 4,05 (s, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,50 (s a; 1H).

Ejemplo III-18

2-Bromo-N-(4-terc-butil-2-metilfenil)acetamida

15



Se dispusieron 5,5 g (33,69 mmol) de 4-terc-butil-2-
20 metilanilina junto con 3,75 g (37,06 mmol) de trietilamina en 150 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°-5°C gota a gota 7,48 g (37,06 mmol) de bromuro de bromoacetilo disueltos en 90 ml de diclorometano con lo que se formó un precipitado marrón claro. La mezcla de reacción se agitó
25 a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la

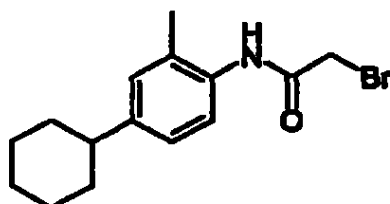
mezcla de reacción se mezcló con 150 ml de acetato de etilo y se extrajo sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente. El producto se cristalizó en n-pentano, se filtró con succión y se secó a 40°C a vacío. Se obtuvieron 6,53 g (68% del teórico) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,3 (s, 9H); 2,3 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 7,20-7,23 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,05 (s a, 1H).

Ejemplo III-19

2-Bromo-N-(4-ciclohexil-2-metilfenil)acetamida

15

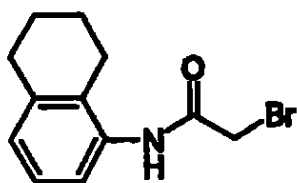


20 Rendimiento: 41,0% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,50 (m, 5H); 1,65-1,95 (m, 5H); 2,28 (s, 3H); 2,35-2,55 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 7,00-7,13 (m, 2H); 7,69 (d, 1H); 8,05 (s a, 1H).

Ejemplo III-20

25 2-Bromo-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)acetamida

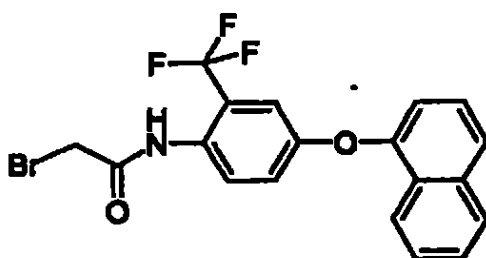


5 Rendimiento: 95,6% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,70-1,90 (m, 4H); 2,55-2,70 (m, 2H); 2,75-2,85 (m, 2H); 4,08 (s, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,14 (t, 2H); 7,69 (d, 1H); 8,09 (s a, 1H).

Ejemplo III-21

10 2-Bromo-N-[4-(1-naftiloxi)-2(trifluorometil)fenil]-acetamida



15

Rendimiento: 80,5% del teórico.

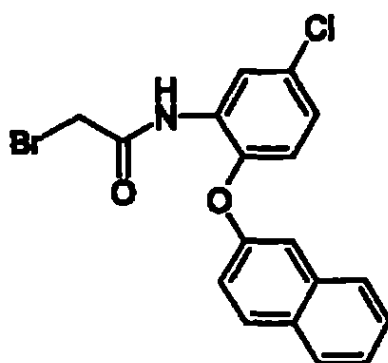
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,08 (s, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,18 (dd, 2H); 7,30-7,62 (m, 4H); 7,70 (d, 1H); 7,85-20 8,17 (m, 3H); 8,47 (s a, 1H).

Ejemplo III-22

2-Bromo-N-[5-cloro-2-(2-naftiloxi)fenil]acetamida

25

5



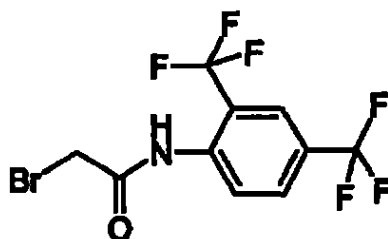
Rendimiento: 77,9% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,99 (s, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,21-7,36 (m, 2H); 7,38-7,57 (m, 2H); 7,68-7,79 (m, 1H); 7,80-7,95 (m, 2H); 8,51 (d, 1H); 8,85 (s a, 1H).

Ejemplo III-23

N-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-2-bromoacetamida

15



20

Rendimiento: 28% del teórico.

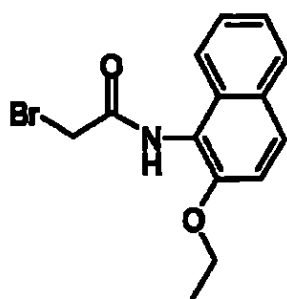
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,10 (s, 2H); 7,80-7,91 (m, 2H); 8,50 (d, 1H); 8,80 (s a, 1H).

Ejemplo III-24

2-Bromo-N-(2-etoxi-1-naftil)acetamida

25

5



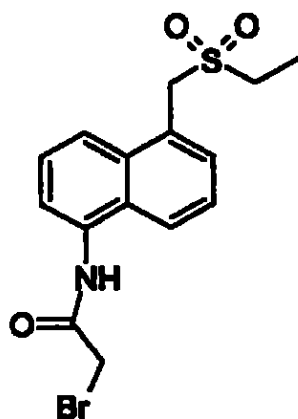
Rendimiento: 24% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, 3H); 4,10-4,30 (m, 4H); 7,26-7,30 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,70-7,87 (m, 3H); 8,07 (s a, 1H).

Ejemplo III-25

2-Bromo-N-{5-[(etilsulfonil)metil]-1-naftil}acetamida

15



20

Rendimiento: 16% del teórico.

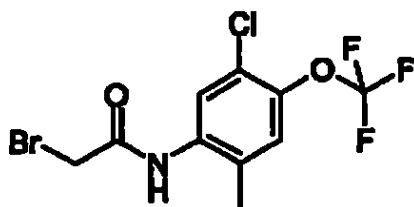
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (t, 3H); 1,54 (s, 1H); 2,91 (q, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 7,53-7,70 (m, 3H); 7,90-8,11 (m, 3H); 8,65 (s a, 1H).

25

Ejemplo III-26

2-Bromo-N-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-
acetamida

5



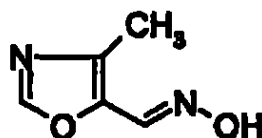
Rendimiento: 84,0% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3H); 4,08 (s,
10 2H); 7,18 (s, 1H); 8,05-8,20 (m, 2H).

Ejemplo III-27

4-Metil-1,3-oxazol-5-carbaldehidoxima

15



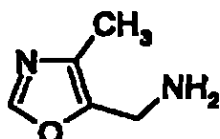
Se dispusieron en 3 ml de agua 0,50 g (4,50 mmol) de
4-metil-1,3-oxazol-5-carbaldehído [preparado a partir del
correspondiente alcohol (Chem. Ber. 1961, 1248) por
20 oxidación de Swern (Tetrahedron 34, 1651 (1978))] y se
mezclaron con 0,66 g (9,45 mmol) de clorhidrato de
hidroxilamina en 2 ml de agua. A continuación se añadieron
0,68 g (4,95 mmol) de carbonato potásico. Después de 2 h
se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a
25 temperatura ambiente. El rendimiento ascendió a 0,41 g

(72,2 del teórico).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 2,21 (s, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 11,48 (s, 2H).

Ejemplo III-28

5 (4-Metil-1,3-oxazol-5-il)metilamina



10 Se dispusieron 4,00 g (31,72 mmol) de 4-metil-1,3-oxazol-5-carbaldehídoxima en 70 ml de ácido acético. A temperatura ambiente se añadieron en pequeñas porciones 47,70 g (729,50 mmol) de polvo de cinc. Se dejó agitar 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se separó el
15 polvo de cinc por filtración con succión y este se lavó todavía dos veces con 50 ml de ácido acético. Se eliminó el disolvente del filtrado a vacío. El residuo se mezcló con con solución de sosa cáustica al 20% hasta alcanzar un valor del pH de 11. De este modo se formó un precipitado
20 blanco cristalino. Este se agitó con acetato de etilo y se filtró con succión. Se eliminó a vacío el disolvente de los filtrados reunidos y el residuo se purificó cromatográficamente. Se obtuvieron 1,34 g (38% del teórico) del compuesto del título.

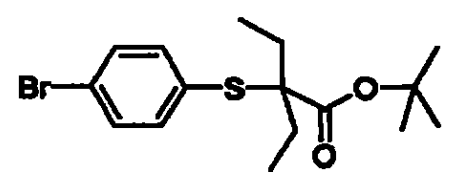
25 RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,5 (s, 2H); 2,15 (s,

3H); 3,83 (s, 2H); 7,73 (s, 1H).

Ejemplo III-29

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2[(4-bromofenil)tio]-2-etil-butanoico

5



La síntesis se realizó análogamente a como en el
 10 Ejemplo II-1 a partir de 4-bromotiofenol y éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-bromo-2-etil-butanoico [preparación p.ej. análoga a la de Liebigs Ann. Chem. 725, 106-115 (1969); J. Am. Chem. Soc. 77, 946-947 (1955), y bromación con N-bromosuccinimida o bromo análoga p.ej. a
 15 la de Tetrahedron Lett. 1970, 3431; J. Org. Chem. 40, 3420 (1975)].

Rendimiento: 15,9% del teórico.

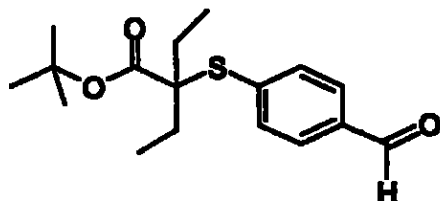
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H); 1,58-1,74 (m, 4H); 7,28-7,35 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 2H).

20

Ejemplo III-30

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-etil-2-[(4-formilfenil)tio]-butanoico

25



5

La síntesis se realizó análogamente a como en el Ejemplo II-2 a partir del Ejemplo III-29.

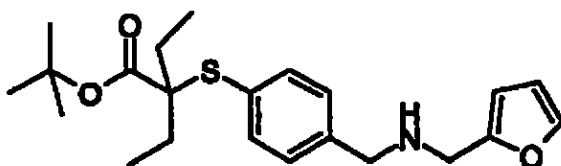
Rendimiento: 70,4% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H); 1,64-1,87 (m, 4H); 7,60 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 10,1 (s, 1H).

Ejemplo III-31

2-Etil-2-[(4-{[(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-sulfanil]butanoato de terc-butilo

15



La síntesis se realizó análogamente a como en el Ejemplo III-13 a partir del Ejemplo III-30 y furfurilamina.

Rendimiento: 83,1% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, 6H); 1,43 (s, 9H); 1,60-1,75 (m, 4H); 3,78 (s, 4H); 6,18 (d, 1H); 6,28-6,35 (m, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,43 (d,

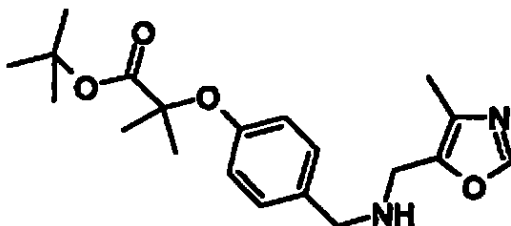
25

2H).

Ejemplo III-32

2-Metil-2-[(4-([(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]amino)metil)fenoxi]-propanoato de terc-butilo

5



10 Se dispusieron 1,25 g (4,73 mmol) de 2-(4-formilfenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ejemplo I-4) y 0,64 g (5,67 mmol) de 4-metil-1,3-oxazol-5-il)metilamina (Ejemplo III-28) juntos en 1,2-dicloroetano. A temperatura ambiente se mezclaron con 1,50 g (7,09 mmol) de acetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1) y seguidamente se secó a vacío. Se obtuvieron 1,104 g (65% del teórico) del compuesto del título.

25 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H); 1,55 (s,

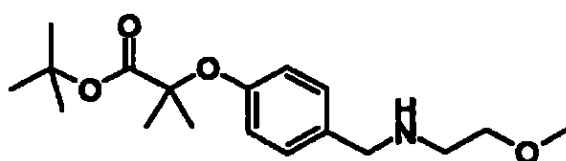
6H); 2,11 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,70-6,90 (m, 2H); 7,10-7,20 (m, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,75 (s a, 1H).

Análogamente a la descripción del Ejemplo III-32 se obtuvieron:

5 **Ejemplo III-33**

2-(4-([(2-Metoxietil) amino] metil} fenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

10



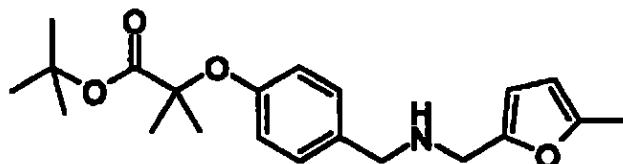
Rendimiento: 92,8% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,48 (s a, 1H); 2,83 (t, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,54 (t, 15 2H); 3,77 (s, 2H); 6,75-6,86 (m, 2H); 7,19 (d, 2H).

Ejemplo III-34

2-Metil-2-[4-([(5-metil-2-furil) metil] amino} metil)-fenoxi]propanoato de terc-butilo

20



Rendimiento: 55,1% del teórico

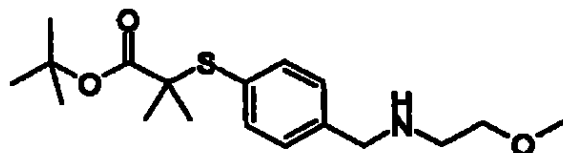
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 25 6H); 2,27 (s, 3H); 3,71 (s, 4H); 5,83-5,92 (m, 1H); 6,00-

6,08 (m, 1H); 6,75-6,88 (m, 2H); 7,12-7,24 (m, 2H).

Ejemplo III-35

2-[(4-[(2-Metoxietil)amino]metil)fenil]-sulfanil]-2-metilpropanoato de terc-butilo

5



Se disolvieron en 80 ml de 1,2-dicloroetano 4,00 g
10 (14,27 mmol) de 2-[(4-formilfenil)sulfanil]-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ejemplo II-2) y 1,07 (14,27 mmol) de 2-metoxietilamina y tras 30 min así como tras 10 horas se añadieron 4,54 g (21,40 mmol) de acetoxiborohidruro sódico. Tras control por TLC se añadió
15 acetato de etilo y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, se secó sobre sulfato magnésico y tras eliminar por destilación el disolvente se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de
20 etilo/ciclohexano 1:1).

Rendimiento: 2,69 g (55,6% del teórico)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 15H); 2,96 (t, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,72 (t, 2H); 4,13 (s, 2H); 7,52 (s, 4H).

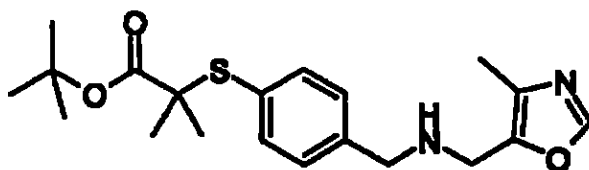
25 Análogamente a la descripción del Ejemplo III-35 se

obtuvo:

Ejemplo III-36

2-Metil-2-([4-([[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-amino)metil]fenil]-sulfanil)propanoato de terc-butilo

5



Rendimiento: 68,8% del teórico

10

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 15H); 2,12 (s, 3H); 3,77 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 7,22-7,33 (m, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,75 (s, 1H).

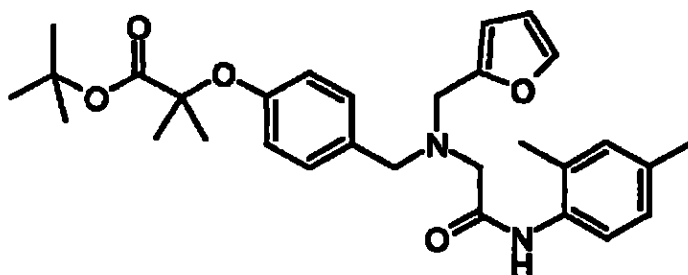
Ejemplos de realización 3

Ejemplo 3-1

15

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino)metil]fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo

20



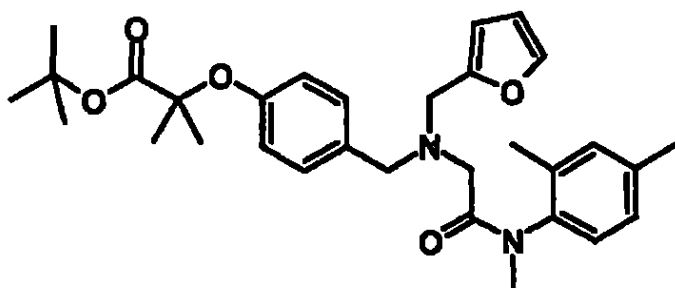
Se agitaron durante 2 horas a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente en 30 ml de N,N-dimetilformamida 0,50 g (1,25 mmol) del compuesto del Ejemplo III-16 con

0,23 g (1,88 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 0,22 g (1,63 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 0,31 g (1,63 mmol) de EDCxHCl, 0,38 g (3,75 mmol) de 4-metilmorfolina y 0,01 (0,08 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Tras mezclar con
5 agua y extracción con acetato de etilo las fases orgánicas se lavaron con ácido clorhídrico 1N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico y a continuación se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó por
10 destilación y el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 2:1 -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 4:1). La cristalización en n-heptano proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento del
15 78%.

Punto de fusión: 90-91°C.

Ejemplo 3-2

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimetilfenil)metilamino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-
20 propanoato de terc-butilo

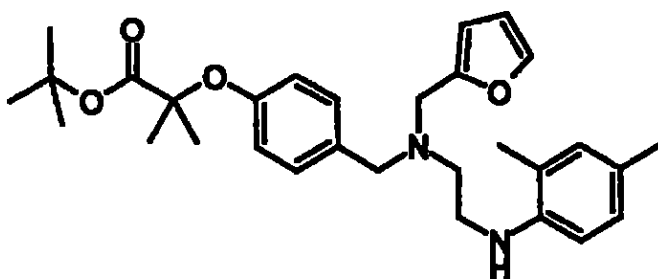


Se agitaron a 0°C durante 30 min 0,51 g (1,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-1 y 0,04 g (1,10 mmol) de hidruro sódico con 0,07 ml (1,10 mol) de yodometano y a continuación se mezcló con agua. Tras extracción con acetato de etilo se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se eliminó el disolvente por destilación y el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 3:1 -> diclorometano -> diclorometano/acetato de etilo 15:1). La cristalización en n-heptano proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento del 51%.

Punto de fusión: 80-81°C.

Ejemplo 3-3

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimetilfenil)amino]etil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo



Se mezclaron en 5 ml de tolueno 0,25 g (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-1 con 0,30 ml de solución 2 M

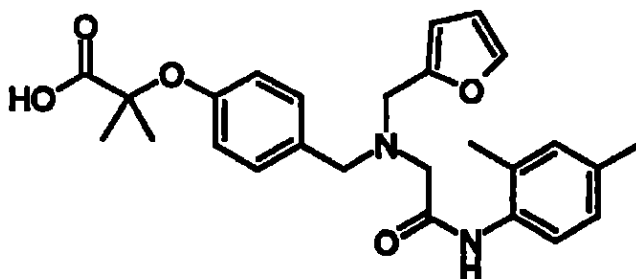
de borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano y se calentaron a ebullición durante 2 horas. A continuación se agitó durante 1 hora en presencia de 5 ml de de solución 2 N de carbonato sódico y la fase orgánica se lavó con
 5 agua así como con solución saturada de cloruro sódico. Tras secado sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente por destilación el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 3:1 -> ciclohexano/acetato de
 10 etilo 10:1). De este modo se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 37%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,09-3,22 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 6,12-6-19 (m, 15 1H), 6,28-6,35 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,73-6,95 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H).

EM (ESI): 493 [M+H]⁺, 985 [2M+H]⁺.

Ejemplo 3-4

Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



En 35 ml de diclorometano se agitaron 7,09 g (14,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-1 junto con 35 ml de ácido trifluoroacético durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente por destilación el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, acetato sódico al 20% y solución saturada de cloruro sódico y seguidamente se secó sobre sulfato magnésico. El residuo, tras eliminar el disolvente, se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (diclorometano → diclorometano/acetato de etilo 5:1 → 2:1 → 1:1). De este modo se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 82%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,22-6,36 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 9,09 (s, 1H).

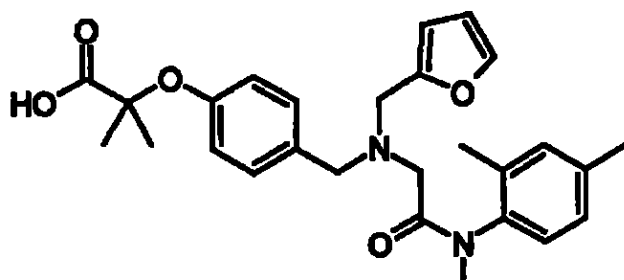
EM (ESI): 451 [M+H]⁺, 901 [2M+H]⁺.

Análogamente a la descripción del Ejemplo 3-4 se obtuvieron:

Ejemplo 3-5

Ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)metilamino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metilpropiónico

5



Rendimiento: 85%

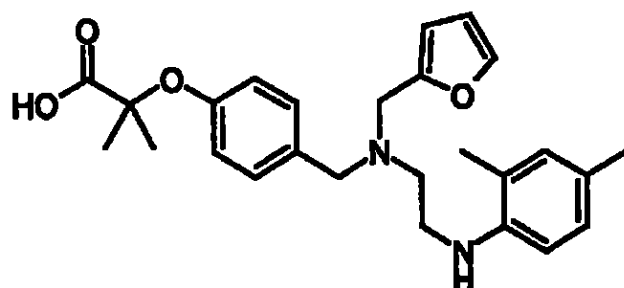
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H), 1,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (s ancho, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,80-7,10 (m, 5H), 7,52-7,57 (m, 1H).

EM (ESI): 465 [M+H]⁺, 487 [M+Na]⁺.

Ejemplo 3-6

15 Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]etil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

20



x 2 CF₃COOH

Rendimiento: 60%

25

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (s, 6H), 2,01 (s,

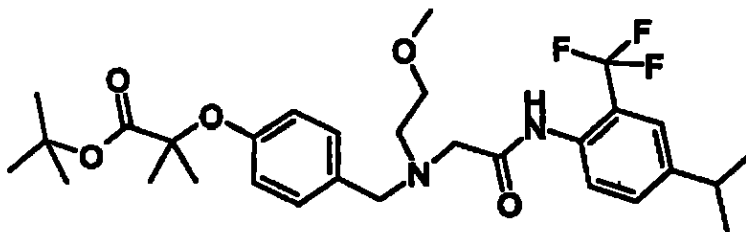
3H), 2,12 (s, 3H), 2,55-2,72 (m ancho, 2H), 2,97-3,20 (m ancho, 2H), 3,46-3,78 (m, 4H), 4,40 (s ancho, 1H), 6,20-6,50 (m, 3H), 6,68-6,88 (m, 4H), 7,12-7,30 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 1H), 13,30 (s ancho, 1H).

5 EM (ESI): 437 [M+H]⁺, 873 [2M+H]⁺.

Ejemplo 3-7

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-metoxietil) [2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometilfenil)-amino]-2-oxoetil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



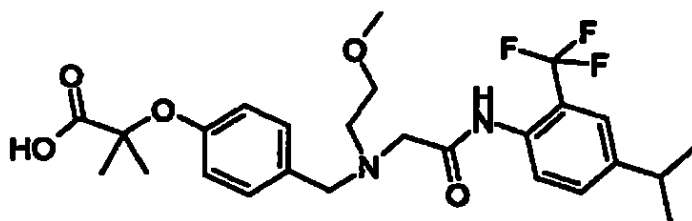
15 Se dispusieron 0,533 g (1,65 mmol) de 2-(4-[[[2-metoxietil)amino]metil]fenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ejemplo III-33) en 6 ml de dimetilformamida. A temperatura ambiente se mezclaron con 0,588 g (1,81 mmol) de 2-bromo-N-[4-isopropil-2-(trifluorometil)fenil]-
20 acetamida (Ejemplo III-17) y 0,152 g (1,81 mmol) de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C. A continuación se dejó enfriar la mezcla de reacción y se le añadió agua. Se extrajo una vez con acetato de etilo y se lavó entonces la fase orgánica
25 tres veces con agua y una vez con solución saturada de

cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) y a continuación el
5 producto se secó a vacío. Se obtuvieron 0,885 g (95% del teórico) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,42 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,93 (sept., 1H), 3,28 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,70 (s, 2H), 6,80
10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H); 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H); 8,17 (d, 1H), 9,65 (s a, 1H).

Ejemplo 3-8

Acido 2-[4-[[2-metoxietil][2-[[4-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil]amino]metil]-
15 fenoxi]-2-metil-propiónico



20

Se dispusieron 0,842 (1,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-7 en 10 ml de diclorometano. A temperatura ambiente se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura
25 ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evaporó

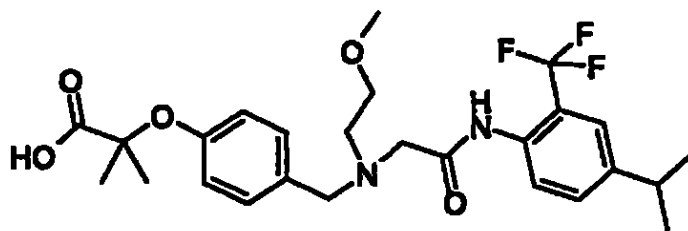
en rotavapor a vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua, solución de acetato sódico al 20%, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente
5 se eliminó a vacío. El producto se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1) y a continuación se secó el producto a vacío. Se obtuvieron 0,648 g (85% del teórico) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (d, 6H); 1,55 (s, 6H), 2,81 (t, 2H), 2,91 (sept., 1H), 3,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H); 7,35-7,49 (m, 2H); 8,12 (d, 1H), 9,62 (s a, 1H).

Ejemplo 3-9

15 Clorhidrato del ácido 2-[4-[[[2-metoxietil][2-[[4-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

20



xHCl

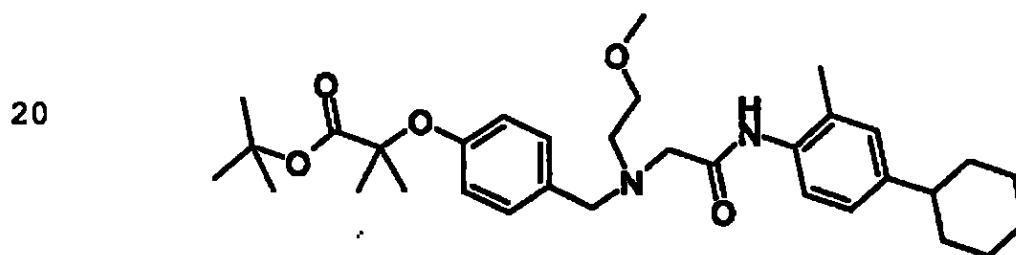
Se disolvieron 0,4 g (0,78 mmol) del compuesto del
25 Ejemplo 3-7 en 4 ml de acetato de etilo. Se añadieron a

40°C primeramente 8 ml de ácido clorhídrico 1 N (en dietiléter) y seguidamente 12 ml de dietiléter. Entonces se dejó estar la mezcla de reacción durante una hora a 4°C. Los cristales precipitados se filtraron con succión, se lavaron con una mezcla de acetato de etilo y dietiléter (relación 1:1) y a continuación se secaron durante 20 horas a 40°C a vacío. Se obtuvieron 0,362 g (84,5% del teórico) del compuesto del título.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (d, 6H); 1,55 (s, 6H); 2,94-3,08 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,30-3,40 (m, 2H); 3,60-3,80 (m, 2H); 4,00-4,20 (m, 2H); 4,30-4,50 (m, 2H); 6,86 (d, 2H); 7,20-7,70 (m, 5H); 10,25 (s a, 1H); 13,18 (s a, 1H).

Ejemplo 3-10

15 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



Se dispusieron 0,303 g (0,94 mmol) de 2-(4-[[[2-(2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metilpropanoato de terc-

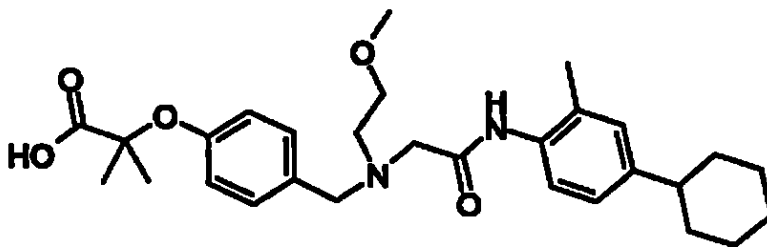
25

butilo (Ejemplo III-33) en 5 ml de dimetilformamida. A temperatura ambiente se mezclaron con 0,319 g (1,03 mmol) de 2-bromo-N-(4-ciclohexil-2-metilfenil)acetamida (Ejemplo III-19) y 0,086 g (1,03 mmol) de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C. A continuación se dejó enfriar la mezcla de reacción y se le añadió agua. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:1) y el producto se secó a vacío. Se obtuvieron 0,464 g (90% del teórico) del compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,45 (m, 14H); 1,50 (s, 6H); 1,70-1,90 (m, 5H); 2,25 (s, 3H); 2,36-2,48 (m, 1H); 2,80 (t, 2H); 3,25 (s, 5H); 3,5 (t, 2H); 3,69 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,98-7,06 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 9,25 (s a, 1H).

20 Ejemplo 3-11

Clorhidrato del ácido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



5

x HCl

Se dispusieron 0,398 g (0,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-10 en 5 ml de diclorometano. A temperatura ambiente se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La
10 mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evaporó en rotavapor a vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua, solución de acetato sódico al 20%, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase
15 orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1). El residuo se disolvió calentando en diclorometano, se añadió ácido clorhídrico 1 N y se añadió
20 gota a gota n-heptano hasta ligera turbiedad. El producto se filtró con succión, se lavó con dietiléter y se secó a vacío a 40°C. Se obtuvieron 0,187 g (49% del teórico) del compuesto del título.

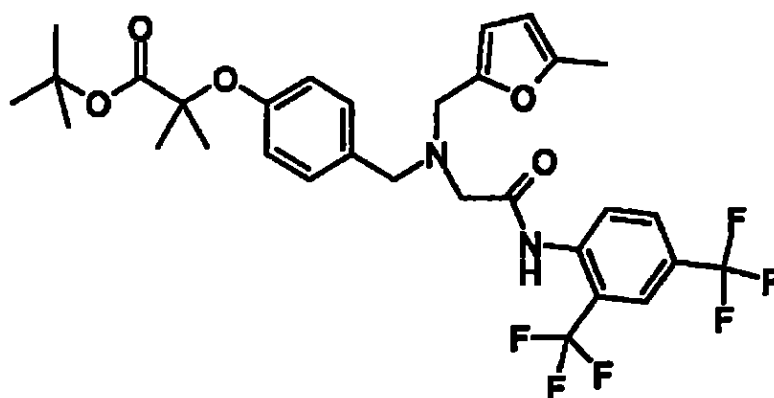
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,15-1,47 (m, 5H); 1,55
25 (s, 6H); 1,68-1,90 (m, 5H); 2,25 (s, 3H); 2,36-2,49 (m,

1H); 2,85 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,72 (s, 2H); 6,87 (d, 2H); 6,99-7,10 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 9,25 (s a, 1H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron análogamente a la descripción de los Ejemplos 3-7 y 3-10:

Ejemplo 3-12

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



Rendimiento: 88% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,65 (s, 4H); 5,85 (m, 1H); 6,12 (d, 1H); 6,81 (m, 2H), 7,20 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 8,57 (d, 1H), 9,85 (s a, 1H).

Ejemplo 3-13

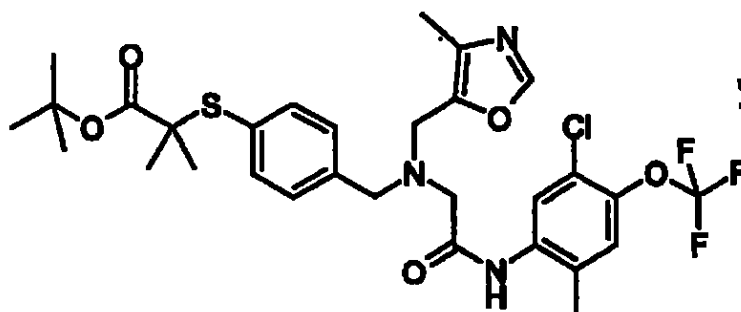
Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-

497

140

oxoetil] [(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-
2-metil-propiónico

5



Rendimiento: 80,2% del teórico

10

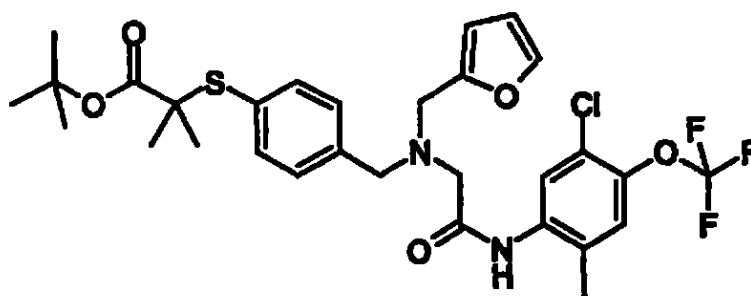
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,14 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,32 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,30 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 3-14

15

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



25

Rendimiento: 85,1% del teórico

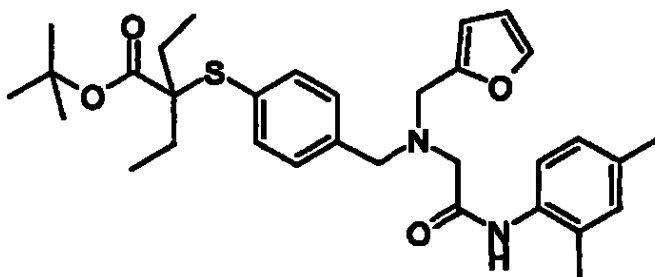
141

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,74 (s, 4H); 6,28 (d, 1H); 6,31-6,35 (m, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

5 Ejemplo 3-15

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

10



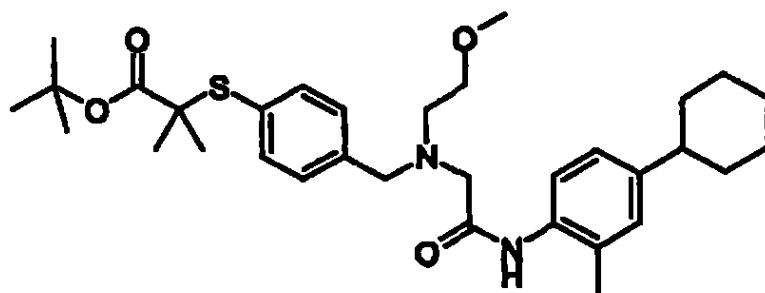
15 Rendimiento: 73,4% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,78 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,20-6,38 (m, 2H); 6,90-7,08 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,35-7,50 (m, 3H); 7,75-20 7,88 (m, 1H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 3-16

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

25



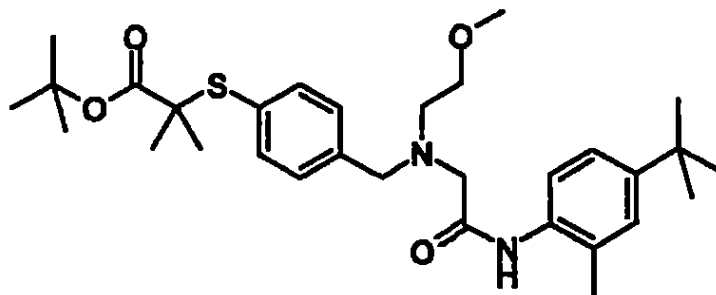
5

Rendimiento: 81,9% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,31-1,47 (m, 18H); 1,70-1,95 (m, 6H); 2,20-2,31 (m, 4H); 2,35-2,51 (m, 1H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 5H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,03 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,83 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 3-17

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico



20

Rendimiento: 82,9% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 12H); 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,51 (t,

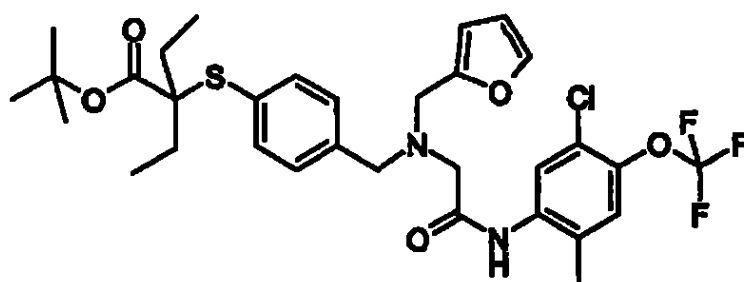
25

2H); 3,77 (s, 2H); 7,13-7,40 (m, 4H); 7,40-7,53 (m, 2H); 7,86 (d, 1H), 9,26 (s a, 1H).

Ejemplo 3-18

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-etilbutanoico

10



Rendimiento: 86,8% del teórico

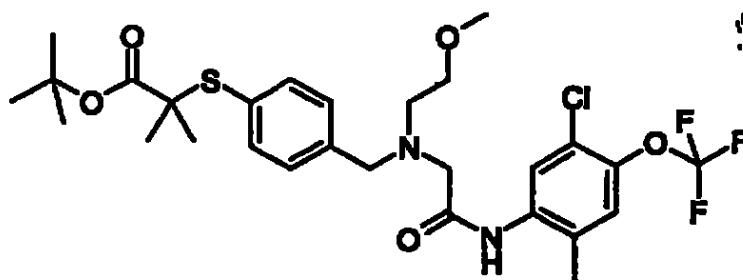
15 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,75 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,24-6,38 (m, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

20 Ejemplo 3-19

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropiónico

25

5



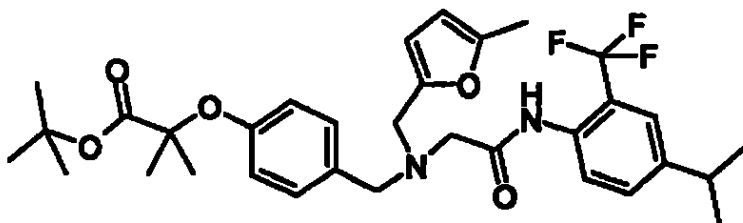
Rendimiento: 57,4% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,83 (t, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 8,29 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 3-20

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl][(5-metil-2-furaníl)metíl]amino]metíl]fenoxi]-propiónico

20



Rendimiento: 94% del teórico

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,17 (s, 3H); 2,88 (sept., 1H); 3,25 (s, 2H); 3,15 (m, 4H); 5,85 (m, 1H); 6,10 (d, 1H); 6,81

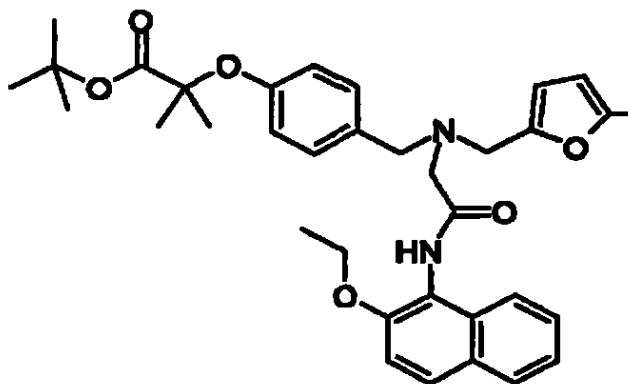
502

145

(d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 8,15 (d, 1H), 9,67 (s, 1H).

Ejemplo 3-21

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[(2-
5 etoxi-1-naftalenil)amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-
furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



10

Rendimiento: 95% del teórico

15 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (t, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,54 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 3,44 (s, 2H); 3,78-3,82 (m, 4H); 4,15 (q, 2H); 5,89-5,94 (m, 1H); 6,15-6,18 (m, 1H); 6,84 (d, 2H); 7,20-7,38 (m, 4H); 7,45 (t, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,75-7,85 (m, 2H); 9,05 (s a, 1H).

20

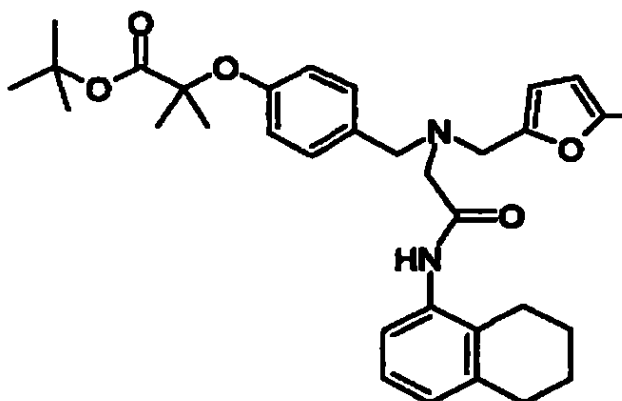
Ejemplo 3-22

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 2-metil-2-[4-
[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahidro-
1-naftalenil)amino]etil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

25

146

5



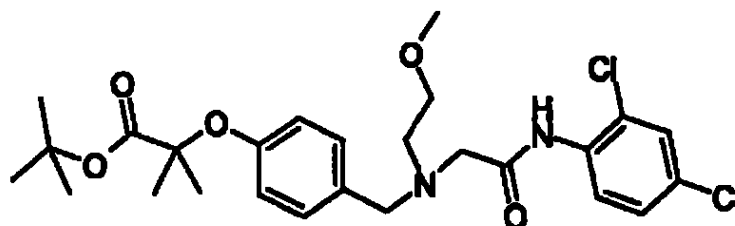
Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 1,70-1,95 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,65-2,82 (m, 4H); 3,24 (s, 2H); 3,67 (s, 4H); 5,86-5,90 (m, 1H); 6,10-6,14 (d, 1H); 6,78-6,93 (m, 3H); 7,08 (t, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,89 (d, 1H); 9,20 (s a, 1H).

Ejemplo 3-23

15 Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 87% del teórico

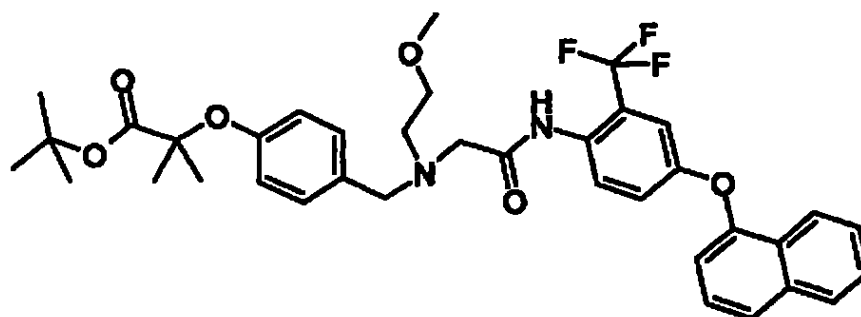
25 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,53 (s, 6H); 2,81 (t, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,51 (t,

2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,10-7,30 (m, 3H); 7,38 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 9,93 (s a, 1H).

Ejemplo 3-24

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[2-(5 metoxietil)[2-[[4-(1-naftaleniloxi)-2-trifluorometil]-fenil]amino]-2-oxoetil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



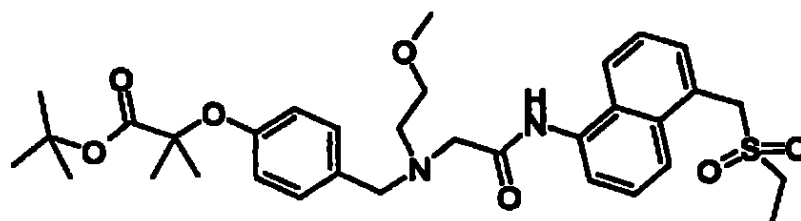
Rendimiento: 95,5% del teórico

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,80 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,54 (t, 2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,13-7,25 (m, 3H); 7,34 (d, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,47-7,58 (m, 2H); 7,66 (d, 1H); 7,89 (dd, 1H); 8,07-8,21 (m, 2H); 9,68 (s a, 20 1H).

Ejemplo 3-25

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[5-[(etilsulfonyl)metil]-1-naftalenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25



5

Rendimiento: 91% del teórico

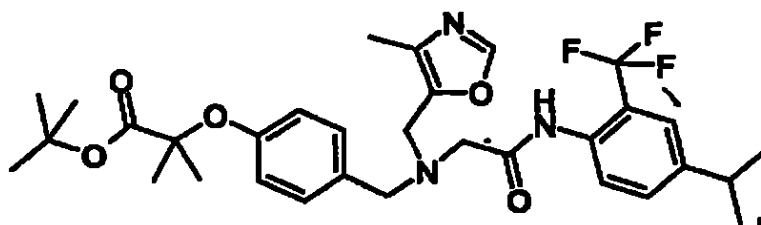
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,37 (m, 12H); 1,55 (s, 6H); 2,83-2,94 (m, 4H); 3,22 (s, 3H); 3,39 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 4,77 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,50-7,70 (m, 3H); 7,91 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 10,18 (s a, 1H).

10

Ejemplo 3-26

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl][(4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]fenoxi]-propiónico

15



20

Rendimiento: 83,5% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,85-3,00 (sept., 1H); 3,28 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,82 (d, 2H);

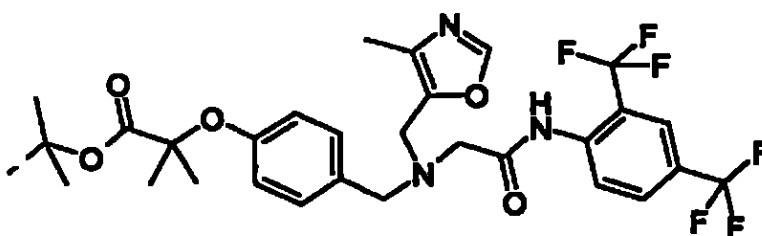
25

7,20 (d, 3H); 7,38 (dd, 1H); 7,40-7,45 (m, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,14 (d, 1H); 9,45 (s a, 1H).

Ejemplo 3-27

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



Rendimiento: 79,5% del teórico

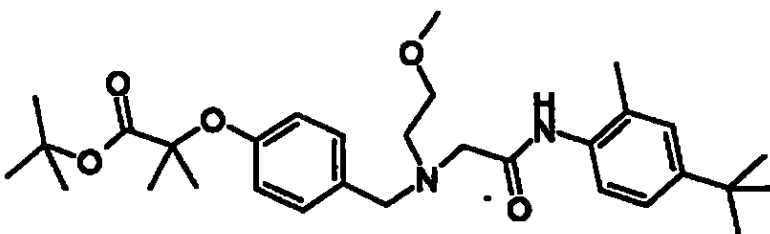
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,70-7,80 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,71 (s a, 1H).

15

Ejemplo 3-28

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

20



25

Rendimiento: 81% del teórico

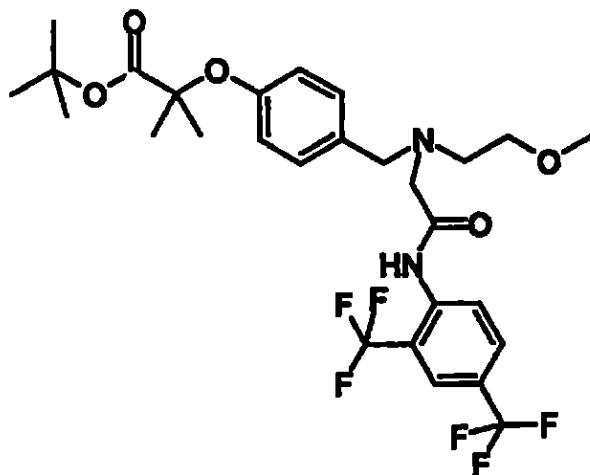
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,38 (s, 3H); 2,80 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,50 (t, 2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 7,15-7,25 (m, 4H); 7,78 (d, 1H); 9,30 (s a, 1H).

Ejemplo 3-29

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10

15



Rendimiento: 80% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,98 (s a, 1H).

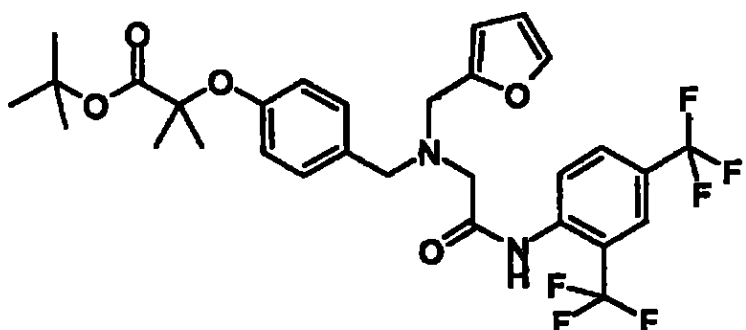
Ejemplo 3-30

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil](2-

25

furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

5



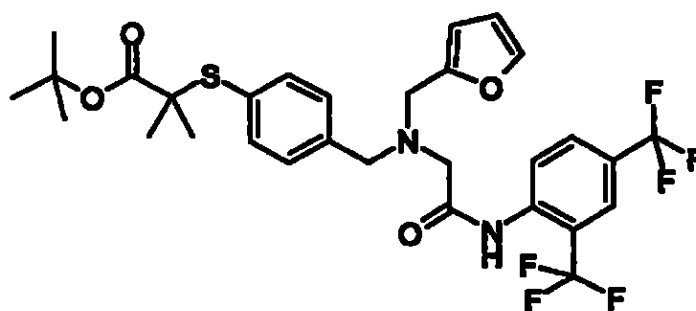
Rendimiento: 84% del teórico

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 3,30 (d, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,20-6,30 (m, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,36-7,39 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,82 (s a, 1H).

15 **Ejemplo 3-31**

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



25

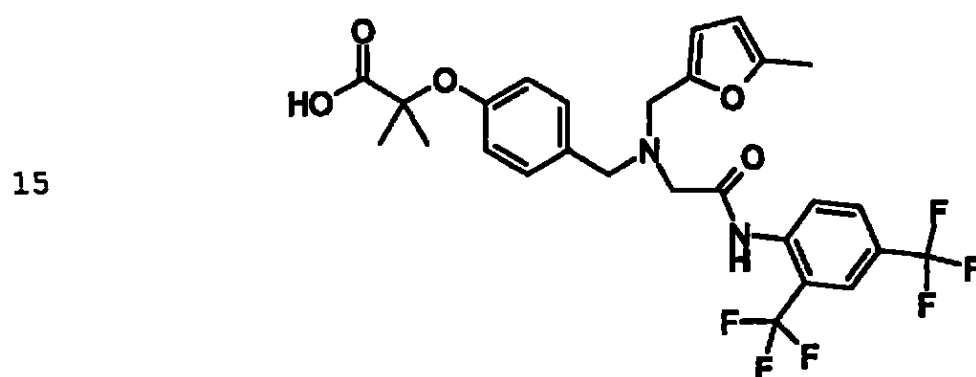
Rendimiento: 92% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,45 (s, 6H); 3,31 (s, 2H); 3,74-3,80 (m, 4H); 6,25 (d, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,22-7,40 (m, 3H); 7,50 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,61 (d, 1H); 9,78 (s a, 5 1H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron análogamente a la descripción del Ejemplo 3-8:

Ejemplo 3-32

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)-
10 amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]-
fenoxi]-2-metil-propiónico



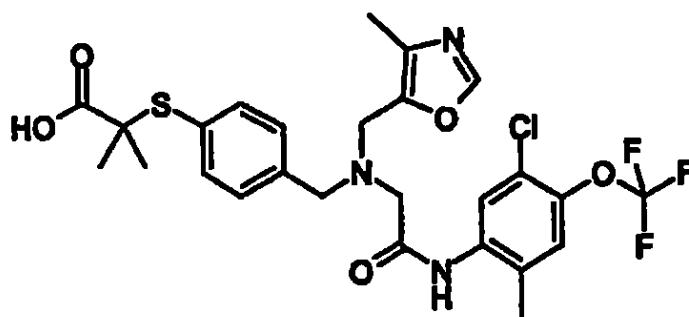
Rendimiento: 83,4% del teórico

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 5,80-5,88 (m, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,89-6,98 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,79 (s, 1H).

25 **Ejemplo 3-33**

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

5



10

Rendimiento: 62,8% del teórico

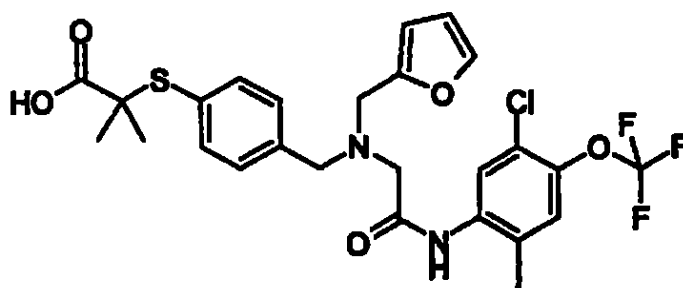
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,47 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 2H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

15

Ejemplo 3-34

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



25

Rendimiento: 90,9% del teórico

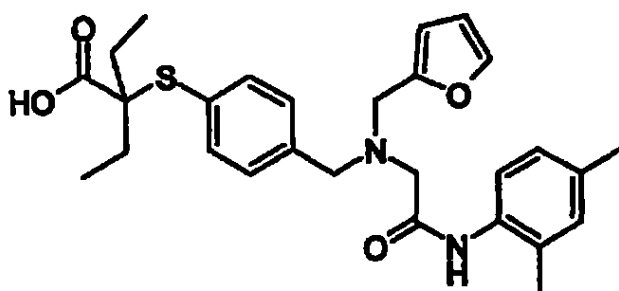
154

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,30 (dd, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,29 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,27 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

5 Ejemplo 3-35

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

10



15

Rendimiento: 96,6% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (t, 6H); 1,60-1,90 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,29-6,35 (m, 1H); 6,95-7,05 (m, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 9,03 (s, 1H).

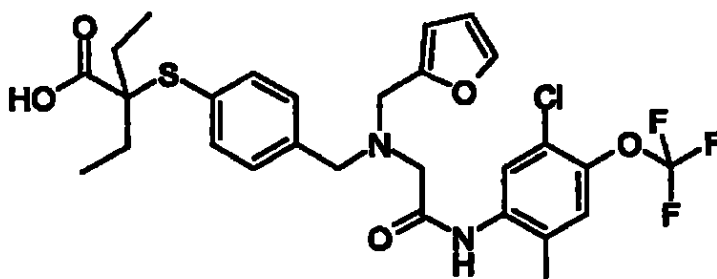
20

Ejemplo 3-36

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

25

5



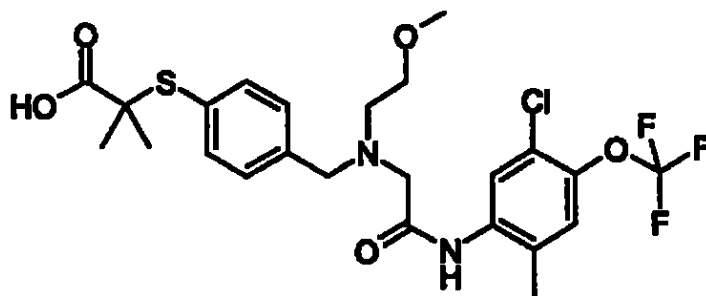
Rendimiento: 90,9% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H); 1,58-1,87 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,30-6,36 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,34-7,40 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 3-37

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 83,9% del teórico

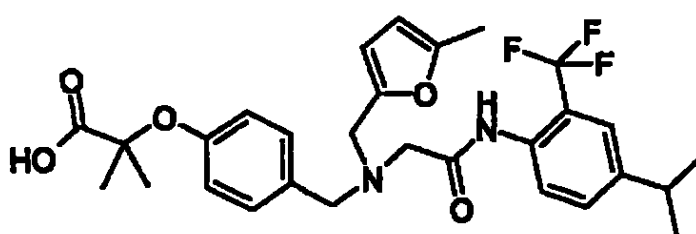
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,84 (t, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,50 (t, 2H);

3,77 (s, 2H); 7,10 (s a, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,48 (d, 2H);
8,24 (s, 1H); 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 3-38

Acido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-
5 (trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl][(5-metil-2-
furaníl)metíl]amino]metíl]fenoxi]-propiónico

10



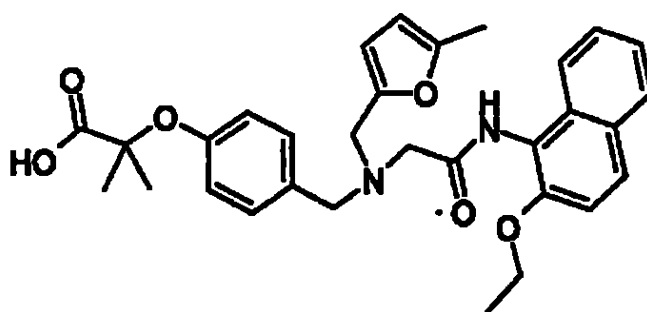
Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,25 (d, 6H); 1,55 (s, 6H);
2,17 (s, 3H); 2,91 (sept., 1H); 3,28 (s, 3H); 3,7 (s, 4H);
15 5,80-5,90 (m, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,17-7,30
(m, 2H); 7,32-7,47 (m, 2H); 8,12 (d, 1H); 9,55 (s a, 1H).

Ejemplo 3-39

Acido 2-[4-[[[2-[(2-etoxi-1-naftaleníl)amino]-2-
oxoetíl][(5-metil-2-furaníl)metíl]amino]metíl]fenoxi]-2-
20 metil-propiónico

25



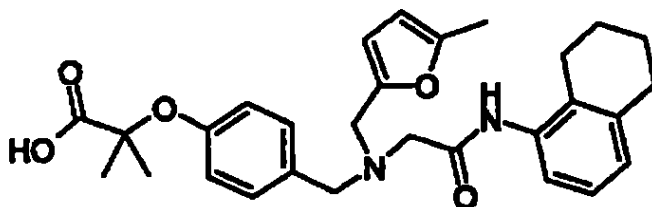
157

Rendimiento: 64% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25-1,32 (t, 3H); 1,60 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 3,82 (s, 4H); 4,15 (q, 2H); 5,94 (m, 1H); 6,17 (d, 1H); 6,90-7,00 (m, 2H); 7,23-7,46 (m, 5H); 7,60-7,70 (m, 1H); 7,75-7,80 (m, 2H); 9,05 (s a, 1H).

Ejemplo 3-40

Acido 2-metil-2-[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]etil]amino]-metil]fenoxil]-propiónico



15

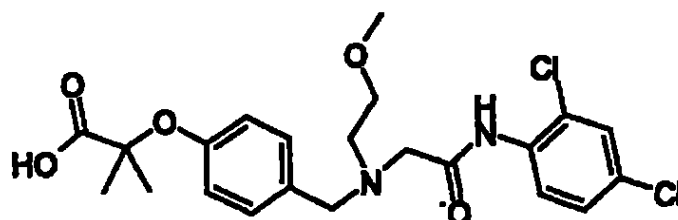
Rendimiento: 76% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 6H); 1,75-1,95 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,36 (t, 2H); 2,78 (t, 2H); 3,30 (s, 2H); 3,69 (s, 4H); 5,89 (m, 1H); 6,12 (d, 1H); 6,83-6,94 (m, 4H); 7,09 (t, 1H); 7,20-7,32 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 3-41

Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxil]-2-metil-propiónico

25



5

Rendimiento: 69% del teórico

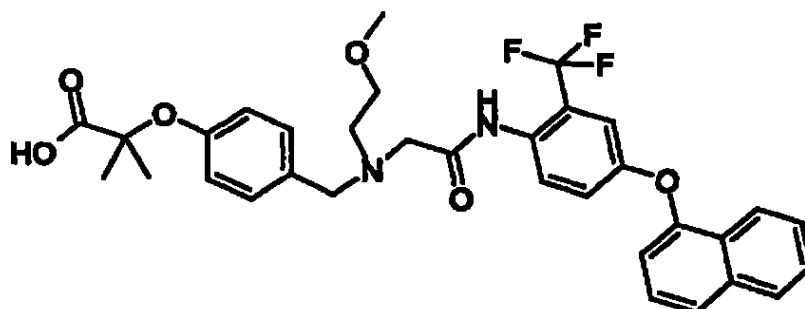
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,00 (s, 2H); 3,54 (t, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,90 (m, 2H); 7,18-7,36 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 9,90 (s a, 1H).

10

Ejemplo 3-42

Acido 2-[4-[[2-metoxietil][2-[[4-(1-naftaleniloxi)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil]amino]metil]-fenoxi]-2-metil-propiónico

15



20

Rendimiento: 74% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,45 (s, 6H); 2,72 (t, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,47 (t, 2H); 3,68 (s, 2H); 6,78 (d, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,28 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,48-7,66 (m, 3H); 7,80 (d, 1H); 7,90

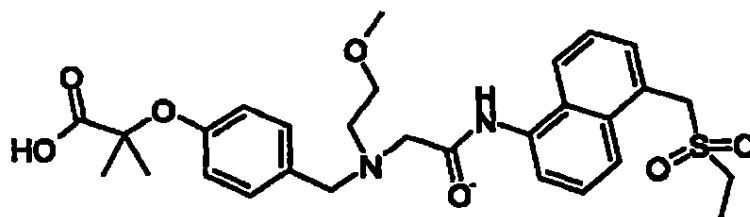
25

159

(d, 1H); 8,05 (t, 2H); 9,60 (s a, 1H).

Ejemplo 3-43

Acido 2-[4-[[[2-[[5-[(etilsulfonil)metil]-1-naftalenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]-5 fenoxi]-2-metil-propiónico



10

Rendimiento: 40,5% del teórico

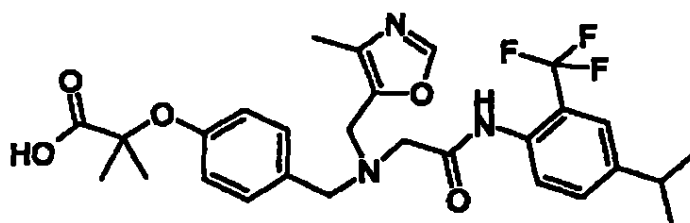
RMN-¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1,34 (t, 3H); 1,46 (s, 6H); 2,83-3,04 (m, 4H); 3,24 (s, 3H); 3,37 (s, 2H); 3,32-3,64 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 6,83 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46-7,65 (m, 3H); 7,90 (d, 1H); 8,04-8,20 (m, 2H); 10,10 (s a, 1H).

15

Ejemplo 3-44

Acido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

20



25

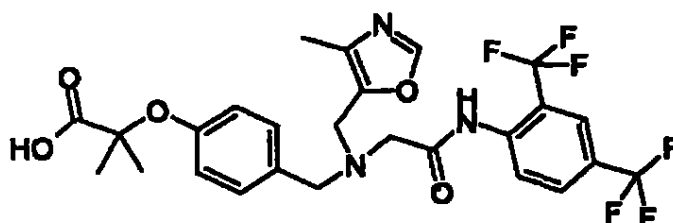
160

Rendimiento: 69% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,58 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 2,82-3,04 (sept., 1H); 3,30 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,35-7,48 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,40 (s a, 1H).

Ejemplo 3-45

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]-fenoxi]-2-metil-propiónico



15

Rendimiento: 76% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,73-7,90 (m, 3H); 8,55 (d, 1H); 9,68 (s a, 1H).

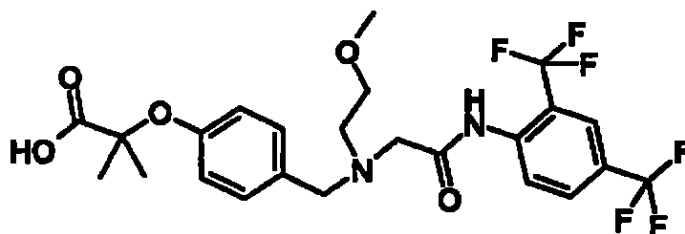
20

Ejemplo 3-46

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

161



5

Rendimiento: 77% del teórico

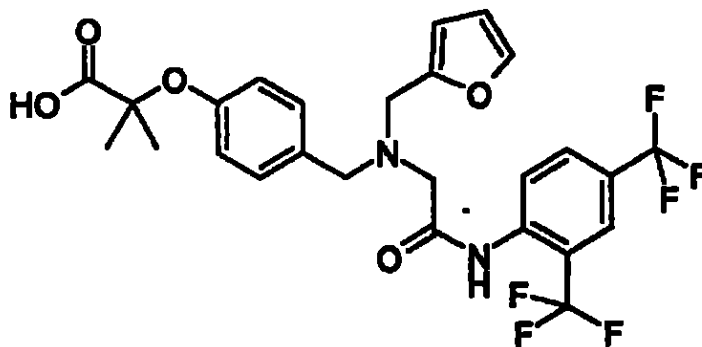
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 6H); 2,84 (t, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 9,91 (s a, 1H).

10

Ejemplo 3-47

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

15



20

Rendimiento: 91% del teórico

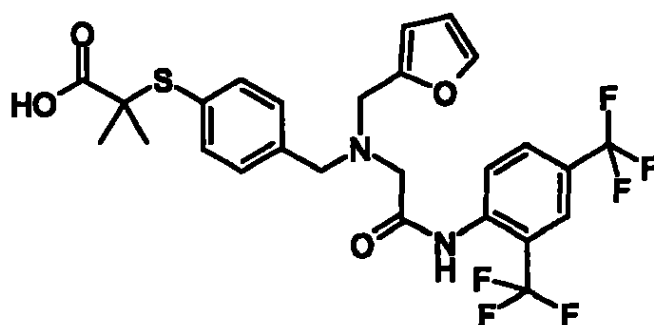
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 6H); 3,30 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,30 (dd, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,35-7,42 (m, 1H); 7,75 (d, 1H);

25

7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,80 (s a, 1H).

Ejemplo 3-48

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-
amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-
5 metil-propiónico



Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,25 (dd, 2H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,50
15 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 9,78 (s a, 1H).

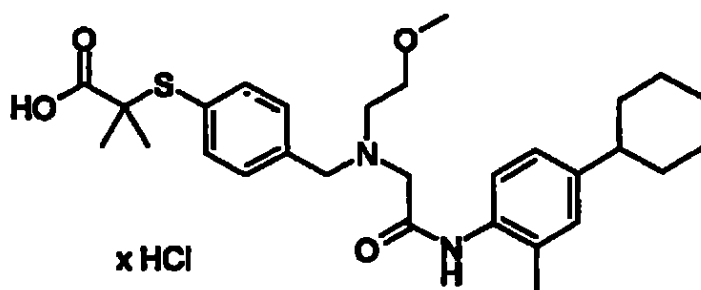
Los siguientes compuestos se obtuvieron análogamente a la descripción de los Ejemplos 3-9 y 3-11:

Ejemplo 3-49

20 Clorhidrato del ácido 2-[4-[[[2-[[4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

163

5



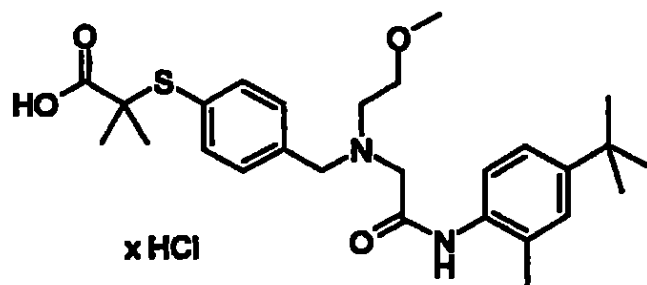
Rendimiento: 53,3% del teórico

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,20-1,48 (m, 12H); 1,62-1,87 (m, 5H); 2,14 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,51 (s a, 2H); 3,74 (s a, 2H); 4,12 (s a, 2H); 4,51 (s a, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,16-7,30 (s a, 2H); 7,46-7,68 (m, 4H); 9,93 (s a, 1H); 10,36 (s a, 1H).

Ejemplo 3-50

Clorhidrato del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 85,3% del teórico

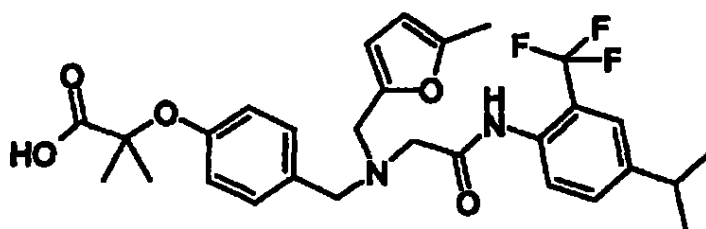
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,86 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,35 (s,

2H); 3,53 (t, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,15-7,26 (m, 4H); 7,79 (d, 1H), 9,26 (s a, 1H).

Ejemplo 3-51

Clorhidrato del ácido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil]](5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

10



x HCl

Rendimiento: 99% del teórico

15

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,20 (d, 6H); 1,50 (s, 6H); 2,27 (s a, 3H); 2,96-3,05 (sept., 1H); 3,95 (s a, 2H); 4,31 (s a, 4H); 6,17 (s a, 1H); 6,63 (s a, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,46-7,57 (m, 5H); 10,23 (s a, 1H); 10,55 (s a, 1H), 13,15 (s a, 1H).

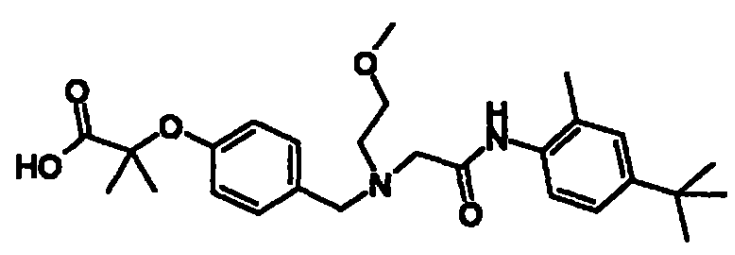
20

Ejemplo 3-52

Clorhidrato del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletil)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil]](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

5



x HCl

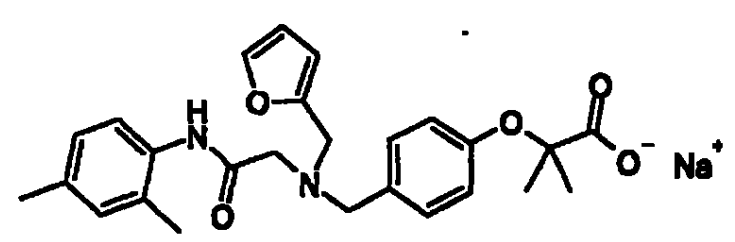
Rendimiento: 54% del teórico

LC-EM: 470 [M⁺]

Ejemplo 3-53

10 Sal sódica del ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

15



Se disolvieron 0,015 g (0,03 mmol) del compuesto del
 20 Ejemplo 3-4 en 0,5 ml de etanol y se mezclaron con 0,3 ml
 de solución de sosa cáustica 1 N. Se agitó después la
 mezcla de reacción durante 5 min y se evaporó entonces en
 rotavapor. El residuo se suspendió en un poco de tolueno
 y el disolvente se eliminó a vacío. Entonces el producto
 25 se secó a vacío durante 20 horas. Se obtuvieron 0,015 g

(95,5% del teórico) del compuesto del título.

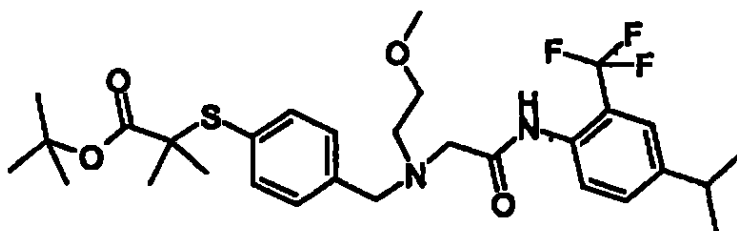
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 6H); 2,10-2,20 (m, 6H); 3,16 (s, 2H); 3,58-3,64 (m, 4H); 6,18-6,25 (m, 2H); 6,73-6,82 (m, 2H); 7,09-7,35 (m, 3H); 7,71 (d, 1H),
5 9,00 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron análogamente a la descripción de los Ejemplos 3-7 y 3-10:

Ejemplo 3-54

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1-
10 metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl](2-
metoxietíl)amino]metíl]feníl]tio]-2-metil-propiónico

15



Rendimiento: 61% del teórico

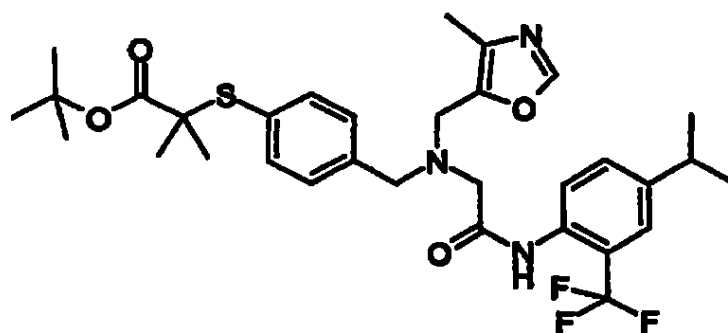
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,24 (d, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,80 (t, 2H); 2,90-3,1 (m, 1H); 3,28
20 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,78 (s, 2H); 7,25-
7,50 (m, 6H); 8,14 (d, 1H), 9,62 (s a, 1H).

Ejemplo 3-55

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[[4-
[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-
25 oxoetíl] [(4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]feníl]tio]-

propiónico

5



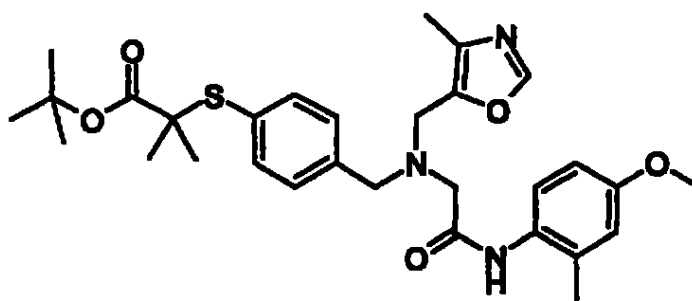
Rendimiento: 66% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,90-3,10 (m, 1H); 3,29 (s, 2H); 3,70-3,80 (m, 4H); 7,30-7,55 (m, 6H); 7,77 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 9,40 (s a, 1H).

Ejemplo 3-56

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 86% del teórico

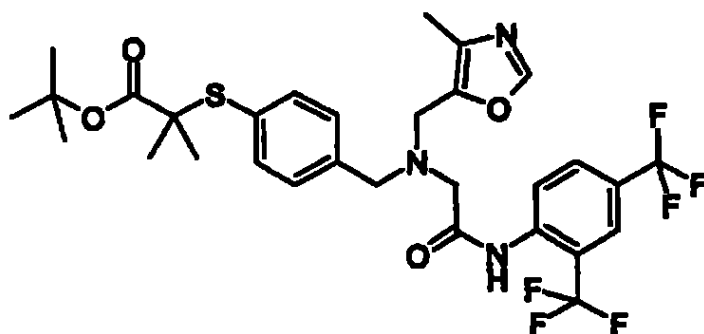
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H); 1,43 (s, 9H); 2,13 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,70-3,81

(m, 7H); 6,68-6,80 (m, 2H); 7,30 (d, 3H); 7,50 (d, 2H);
7,67-7,75 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,80 (s a, 1H).

Ejemplo 3-57

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[2,4-
5 bis(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-
oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

10



Rendimiento: 84% del teórico

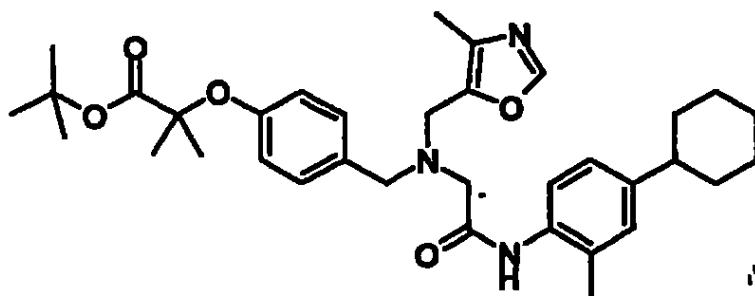
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,42 (s,
15 6H); 2,11 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,74-3,82 (m, 4H); 7,29
(d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,70-7,85 (m, 2H); 7,87 (s, 1H);
8,57 (d, 1H); 9,67 (s a, 1H).

Ejemplo 3-58

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(4-
20 ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-
oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

169



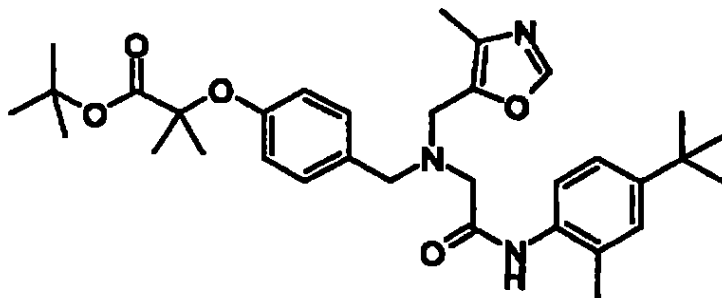
5

Rendimiento: 54,8% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,30-1,46 (m, 14H); 1,55 (s, 6H); 1,62-1,94 (m, 6H); 2,12 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,82 (d, 2H); 6,98-7,08 (m, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,77 (s, 2H); 7,83 (d, 1H); 8,96 (s a, 1H).

Ejemplo 3-59

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



20

Rendimiento: 64,7% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 9H); 1,41 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,12 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,29 (s,

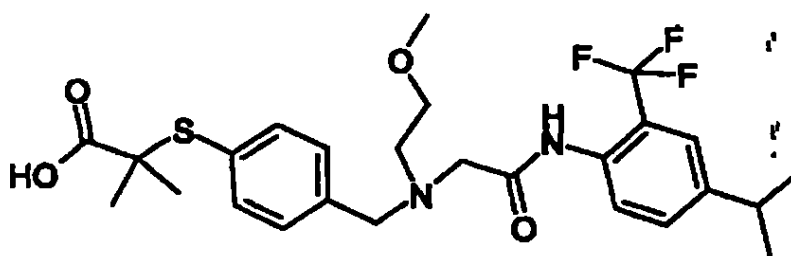
25

2H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,82 (d, 2H); 7,10-7,30 (m, 4H); 7,77 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,98 (s a, 1H).

Ejemplo 3-60

Acido 2-[[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl](2-metoxietíl)amino]metíl]feníl]tio]-2-metíl-propiónico

10



Se dispusieron 0,248 g (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-54 en 5 ml de diclorometano. A temperatura ambiente se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evaporó en rotavapor a vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se extrajo con agua, solución de acetato sódico al 20%, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/metanol 30:1) y a continuación se secó a vacío. Se obtuvieron 197 mg (88% del teórico) del

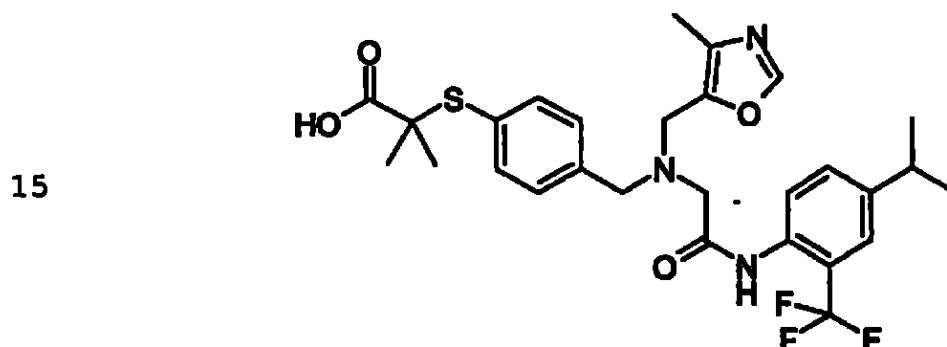
compuesto del título.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,49 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,30 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,49-3,59 (m, 2H); 3,80 (s, 2H), 7,24-7,53 (m, 6H); 8,12 (d, 1H), 9,58 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron análogamente a la descripción del Ejemplo 3-60:

Ejemplo 3-61

Acido 2-metil-2-[[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl][(4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]feníl]tio]-propiónico



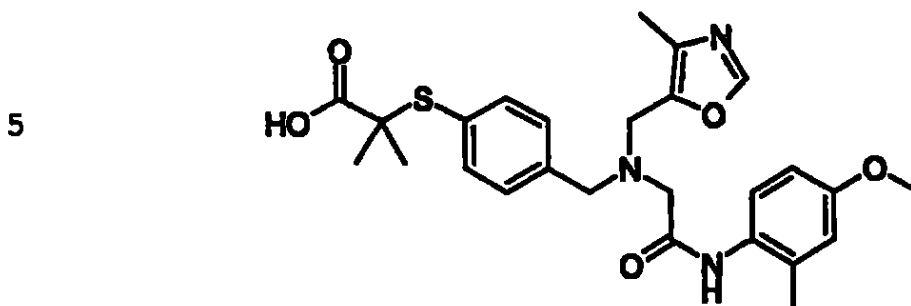
Rendimiento: 81% del teórico

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,50 (s, 6H), 2,07 (s, 3H); 2,85-3,00 (m, 1H), 3,39 (s, 2H); 3,74-3,78 (m, 4H); 7,30 (d, 2H), 7,36-7,53 (m, 4H); 7,79 (s, 1H); 8,11 (d, 1H), 9,39 (s a, 1H).

Ejemplo 3-62

25 Acido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifeníl)amino]-2-

oxoetil] [(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-
2-metil-propiónico

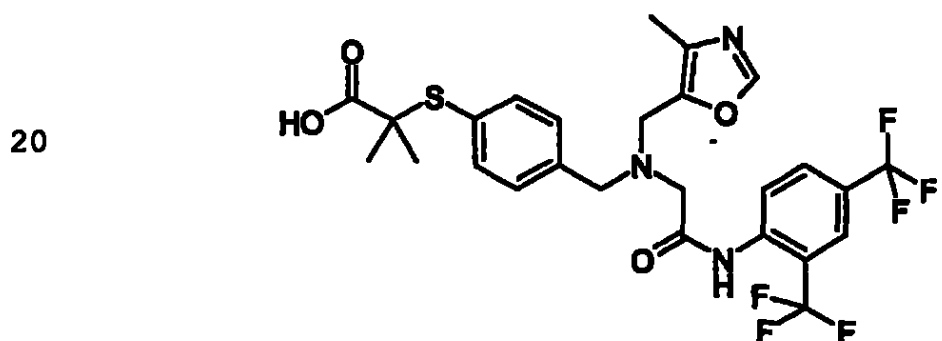


Rendimiento: 84% del teórico

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,70-3,82 (m, 7H); 6,70-6,80 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,63-7,73 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,81 (s a, 1H).

Ejemplo 3-63

15 Acido 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil] [(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]-fenil]tio]-2-metil-propiónico



Rendimiento: 76% del teórico

25 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 6H); 2,09 (s,

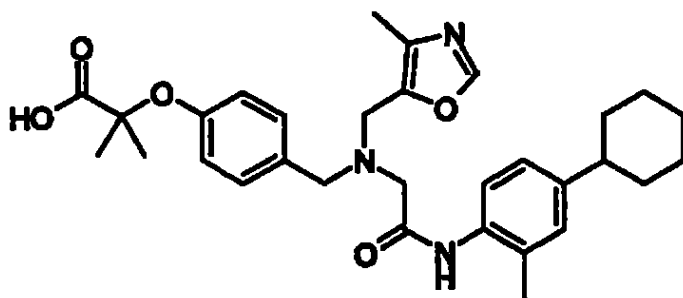
173

3H); 3,35 (s, 2H); 3,74-3,80 (m, 4H); 7,29 (d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,75-7,82 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,66 (s a, 1H).

Ejemplo 3-64

5 Acido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



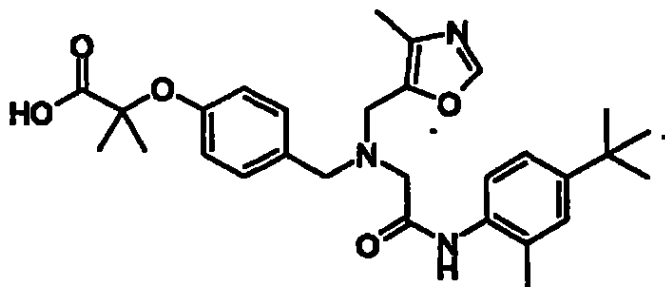
Rendimiento: 80% del teórico

15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,64 \text{ min}$ ($[M + H]^+ = 534$).

Ejemplo 3-65

20 Acido 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25



Rendimiento: 80% del teórico

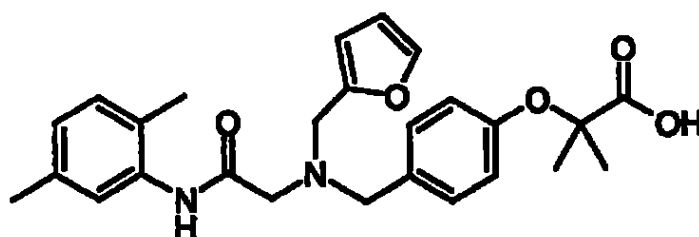
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,43$ min ($[M+H]^+ = 508$).

Ejemplos de realización 4

5 **Ejemplo 4-1**

Acido 2-[4-[[[2-[(2,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoico

10



Paso a)

15 Se suspendió resina Wang (Fa. Rapp Polymere, n° cat. H 1011) (48,0 g, 14,06 mmol de grupos reactivos) en diclorometano. Tras la adición de ácido 2-(4-formilfenoxi)-2-metil-propiónico [G.J. Ellymes, C. Glynn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1993, 43-48] (8,78 g, 42,18
20 mmol), diisopropilcarbodiimida (10,65 g, 84,35 mmol) y DMAP (3,44 g, 28,12 mmol) se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla, se lavó la resina con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina A

25 **Paso b)**

Se suspendieron resina A (2,50 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) y 2-furfurilamina (352 mg, 3,62 mmol) en 20 ml de ortoformiato de trimetilo. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la resina se lavó con DMF. A continuación la resina se suspendió en 20 ml de DMF, se mezcló con borohidruro de tetrabutilamonio (559 mg, 2,17 mmol) y ácido acético (0,42 ml, 7,25 mmol) y se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla se filtró, se lavó la resina con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina B1.

Paso c)

Se suspendió resina B1 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 40 ml de dioxano y se mezcló con trietilamina (3,03 ml, 21,75 mmol) y bromoacetato de trimetilsililo (2,38 ml, 14,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. A continuación la mezcla se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. El grupo protector sililo se eliminó suspendiendo la resina en 25 ml de dioxano y mezclándola con solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se filtró. Seguidamente la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina C1.

Paso d)

Se suspendió resina C1 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 20 ml de DMF y se mezcló con diisopropiletilamina (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) y 2,5-dimetilanilina (615 mg, 5,08 mmol). La
5 mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. A continuación la resina se suspendió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente,
10 entonces se filtró y se evaporó. El compuesto deseado se obtuvo como película incolora.

LC-EM: $R_t = 3,68$; $[M+H]^+ = 451,3$ (100%), $[M-H]^+ = 449,3$ (100%)

[Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5
15 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente:
t = 0 min: 10% A, 90% B; t = 4,0 min: 90%A, 10% B; t = 6,0
min: 90% A, 10% B; t = 6,1 min: 10% A, 90% B; t = 7,5 min:
10% A, 90% B. A: $CH_3CN + 0,1\% HCOOH$; B: $H_2O + 0,1\% HCOOH$].

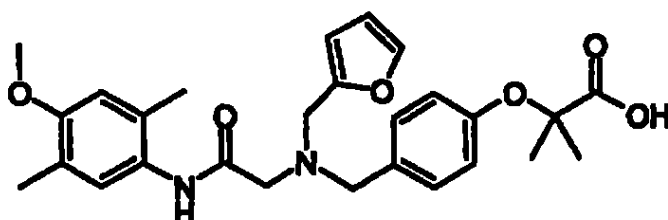
RMN- 1H (d_6 -DMSO): $\delta = 1,4$ (s, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,4
20 (s, 3H), 3,3 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Ejemplo 4-2

Acido 2-[4-[[[2-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino]-2-
25 oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-

propanoico

5



Se suspendió resina C1 del Ejemplo 4-1 paso c) (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 20 ml de DMF y se mezcló con diisopropiletilamina (656 mg, 5,08 mmol), HATU
 10 (1,38 g, 3,63 mmol) y 2,5-dimetil-4-metoxianilina (756 mg, 5,08 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. A continuación la resina se suspendió en una mezcla de diclorometano y ácido
 15 trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, entonces se filtró y se evaporó. El compuesto deseado se obtuvo como película incolora.

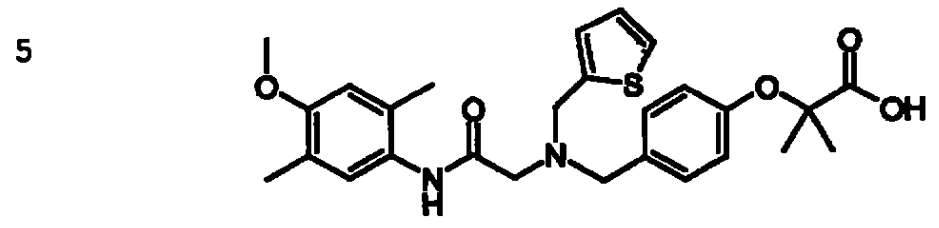
LC-EM: $R_t = 3,48$; $[M+H]^+ = 481,226$ (100%), $[M-H]^+ = 479,226$ (100%)

20 [Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente: $t = 0$ min: 10% A, 90% B; $t = 4,0$ min: 90% A, 10% B; $t = 6,0$ min: 90% A, 10% B; $t = 6,1$ min: 10% A, 90% B; $t = 7,5$ min: 10% A, 90% B. A: $CH_3CN + 0,1\%$ HCOOH; B: $H_2O + 0,1\%$ HCOOH].

25

Ejemplo 4-3

Acido 2-[4-[[[2-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-tienilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metilpropanoico



Paso a)

10 Se suspendieron resina A del Ejemplo 4-1 paso a) (2,50 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) y 2-aminometiltiofeno (409 mg, 3,62 mmol) en 20 ml de ortoformiato de trimetilo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se filtró y la
15 resina se lavó con DMF. A continuación la resina se suspendió en 20 ml de DMF, se mezcló con borohidruro de tetrabutilamonio (559 mg, 2,17 mmol) y ácido acético (0,42 ml, 7,25 mmol) y se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla se filtró, se lavó la
20 resina con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina B2

Paso b)

Se suspendió resina B2 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 40 ml de dioxano y se mezcló con
25 trietilamina (3,03 ml, 21,75 mmol) y bromoacetato de

trimetilsililo (2,38 ml, 14,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. A continuación la mezcla se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. El grupo protector sililo se eliminó suspendiendo la resina en 25 ml de dioxano y mezclándola con solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se filtró. Seguidamente la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina C2.

10 **Paso c)**

Se suspendió resina C2 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 20 ml de DMF y se mezcló con diisopropiletilamina (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) y 2,5-dimetil-4-metoxianilina (657 mg, 5,08 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. A continuación la resina se suspendió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, entonces se filtró y se evaporó. El compuesto deseado se obtuvo como película incolora.

LC-EM: $R_t = 3,90$; $[M+H]^+ = 497,4$ (100%), $[M-H]^+ = 495,4$ (100%)

[Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente:

180

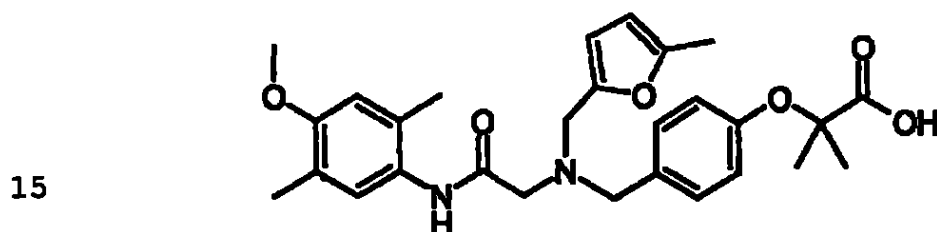
t = 0 min: 10% A, 90% B; t = 4,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,1 min: 10% A, 90% B; t = 7,5 min: 10% A, 90% B. A: CH₃CN + 0,1% HCOOH; B: H₂O + 0,1% HCOOH].

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ = 1,5 (s, 6H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 6,8-7,5 (m, 9H).

De modo análogo se obtuvo:

Ejemplo 4-4

Acido 2-[4-[[[2-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoico



LC-EM: R_t = 2,76; [M+H]⁺ = 495 (100%), [M-H]⁺ = 493 (100%)

[Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente: t = 0 min: 10% A, 90% B; t = 4,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,1 min: 10% A, 90% B; t = 7,5 min: 10% A, 90% B. A: CH₃CN + 0,1% HCOOH; B: H₂O + 0,1% HCOOH].

25

Ejemplo A**Ensayo de transactivación celular:****Principio del ensayo:**

Se utiliza un ensayo celular para la identificación
5 de activadores del receptor activado del proliferador de
peroxisoma alfa (PPAR-alfa).

Como las células de mamíferos contienen distintos
receptores nucleares endógenos que podrían complicar una
interpretación inequívoca de los resultados, se utiliza un
10 sistema quimérico establecido en el que el dominio de
unión a ligandos del receptor PPAR α humano se ha fusionado
con el dominio de unión a ADN del factor de transcripción
GAL4 de levadura. El quimérico GAL4-PPAR α así formado se
co-transfiere a células CHO con un constructo reportero y
15 se expresa de modo estable.

Clonación:

El constructo de expresión GAL4-PPAR α contiene el
dominio de unión a ligandos de PPAR α (aminoácidos 167-468)
que se amplifica por PCR y se clona en el vector pcADN3.1.
20 Este vector contiene ya el dominio de unión a GAL4-ADN
(aminoácidos 1-147) del vector pFC2-dbd (Stratagene). El
constructo reportero, que contiene cinco copias del sitio
de unión a GAL4, preconectado delante de un promotor de
timidinkinasa, conduce a la expresión de luciferasa de
25 luciérnaga (*Photinus pyralis*) tras activación y unión del

GAL4-PPAR α .

Ensayo de transactivación (reportero de luciferasa):

Se sembraron células de CHO (ovario de hámster chino) en medio DMEM/F12 (Bio Whittaker) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina/estreptomicina (GIBCO), con una densidad celular de 2×10^3 células por pocillo en una placa de 384 pocillos (Greiner). Tras un cultivo de 48 horas a 37°C se estimularon las células. Para ello se suspendieron las sustancias a ensayar en medio CHO-A-SFM (GIBCO) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina/estreptomicina (GIBCO) y así se añadieron a las células. Tras un tiempo de estimulación de 24 horas se midió la actividad de luciferasa utilizando una videocámara. Las unidades lumínicas relativas medidas proporcionan en función de la concentración de sustancia una curva de estimulación sigmoidea. El cálculo de los valores CE_{50} se realizó utilizando el programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02)

Los compuestos conforme a la invención de los Ejemplos 3-4, 3-6, 3-60, 1,9, 2-7 y 2-12 presentaron en este ensayo valores CE_{50} de 0,04 a 200 nM.

Ejemplo B

Determinación de fibrinógeno:

Para la determinación de la actividad sobre la

concentración de fibrinógeno en plasma se trataron ratas Wistar macho durante un periodo de 4-9 días administrándolas por sonda esofágica o por mezcla con el pienso la sustancia a ensayar. A continuación se extrajo
5 en narcosis terminal por punción cardiaca sangre citratada. Los niveles de fibrinógeno en plasma se determinaron por el método de Clauss [Clauss A., *Acta Haematol.* 17, 237-46 (1957)] por medición del tiempo de trombina con fibrinógeno humano como patrón. En algunos
10 casos se llevaron a cabo determinaciones paralelas con un método turbidométrico [Becker U., Bartl K., Wahlfeld A. W., *Thrombosis Res.* 35, 475-484 (1984)], en el que en lugar de trombina se utiliza batroxobina.

Ejemplo C

15 Descripción del ensayo para la búsqueda de sustancias farmacológicamente activas que aumentan el nivel de apoproteína A1 (ApoA1) y de HDL-colesterol (HDL-C) en suero de ratones transgénicos que han sido transfectados con el gen de ApoA1 humana (hApoA1):

20 Las sustancias que fueron a ensayarse in vivo respecto a su actividad elevadora del nivel de HDL-C se administraron oralmente a ratones hApoA1 transgénicos humanos. Los animales se distribuyeron aleatoriamente un día antes del comienzo del ensayo en grupos del mismo
25 número de animales, por regla general $n = 7-10$. Durante

todo el ensayo los animales dispusieron de agua potable y pienso ad libitum. Las sustancias se administraron oralmente a lo largo de 7 días una vez al día. Para ello las sustancias de ensayo se disolvieron en una solución de solutol HS 15 + etanol + solución de sal común (0,9%) en una relación 1+1+8 o en una solución de solutol HS 15 + solución de sal común (0,9%) en una relación 2+8. La administración de las sustancias disueltas se realizó en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal con una sonda esofágica. Como grupo de control se utilizaron animales que habían sido tratados igualmente, pero con contenido solamente de disolvente (10 ml/kg de peso corporal) sin sustancia de ensayo.

Antes de la primera administración de sustancia se extrajo sangre a cada ratón por punción del pleno venoso retroorbital para determinar los niveles de ApoA1, colesterol en suero, HDL-C y triglicéridos (TG) en suero (valor previo). A continuación se administró por primera vez a los animales con una sonda esofágica la sustancia de ensayo. Después de 24 horas de la última administración de sustancia (el 8º día tras el comienzo del tratamiento) se extrajo nuevamente sangre a cada animal por punción del pleno venoso retroorbital para determinar los mismos parámetros. Las muestras de sangre se centrifugaron y tras extraer el suero se determinaron el colesterol y los TG

fotométricamente con un analizador EPOS 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburgo). La determinación se realizó mediante un ensayo enzimático comercial convencional (Boehringer Mannheim, Mannheim).

5 Para la determinación del HDL-C se precipitó la fracción no HDL-C con PEG 8000 al 20% en tampón de glicina 0,2 M, pH 10. En el sobrenadante se determinó el colesterol en una de placa de 96 pocillos por fotometría UV (BIO-TEK Instruments Inc. USA) con un reactivo
10 comercial convencional (Ecoline 25, Merck, Darmstadt).

La ApoA1 humana de ratón se determinó con un método ELISA de sandwich utilizando un anticuerpo de ApoA1 antihumano policlonal y un anticuerpo de ApoA1 antihumano monoclonal (Biodesign International, USA). La
15 cuantificación se realizó por fotometría UV (BIO-TEK Instruments Inc. USA) con anticuerpos de IGG anti-ratón acoplados a peroxidasa (KPL, USA) y sustrato de peroxidasa (KPL, USA).

La actividad de las sustancias de ensayo sobre la
20 concentración de HDL-C se determinó por sustracción del valor de medición de la 1ª extracción de sangre (valor previo) del valor de medición de la 2ª extracción de sangre (tras el tratamiento). Las diferencias de todos los valores de HDL-C de un grupo se promediaron y se
25 compararon con el valor medio de las diferencias del grupo

de control.

La evaluación estadística se realizó mediante un test de Student tras comprobación previa de la homogeneidad de las varianzas.

- 5 Las sustancias que aumentaban el nivel de HDL-C de los animales tratados, en comparación con el grupo de control, de modo estadísticamente significativo ($p < 0,05$) y al menos un 20%, se consideraron farmacológicamente activas.

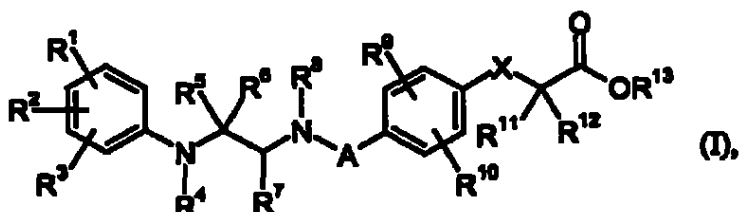
10

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general (I)

5



en la que

10 A representa un enlace o un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

X representa O, S o CH_2 ,

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , hidróxilo, alcoxilo C_1-C_6 ,
 15 ariloxilo C_6-C_{10} , halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_6 , nitrilo o ciano,

o

R^1 y R^2 están unidos a dos átomos de carbono adyacentes y
 20 junto con estos forman un anillo de ciclohexano o benceno condensado, estando el último dado el caso substituido con un grupo alquilsulfonilmetilo C_1-C_4 ,

y

R^3 tiene el significado anteriormente indicado,

25 R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

- R⁵ y R⁶ significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,
- 5 R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxí o halógeno,
- 10 R⁸ representa hidrógeno, arilo C₆-C₁₀ o alquilo C₁-C₄, que a su vez puede estar substituido con hidroxí, trifluorometoxí, alcoxi C₁-C₆ o fenoxí, que a su vez están substituidos dado el caso de una a dos veces con trifluorometilo, o con arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los anillos de arilo y heteroarilo indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con halógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxí, ciano, nitro o amino,
- 15
- 20
- R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxí o halógeno,
- 25 R¹¹ y R¹² son iguales o distintos e independientemente uno

de otro representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_4-C_7 ,

y

5 R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10

2. Compuestos de fórmula general (I),

en la que

A representa un enlace o un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$,

X representa O, S o CH_2 ,

15 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

20 R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos

25 indicados substituidos a su vez respectivamente de

una a tres veces de forma igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxí o halógeno,

5 R^8 representa hidrógeno, arilo C_6-C_{10} o alquilo C_1-C_4 , que a su vez está substituido dado el caso con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los sistemas cíclicos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con

10 halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro o amino,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi

15 C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,

R^{11} y R^{12} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_4-C_7 ,

20 y

R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente

25 aceptables.

3. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1 ó 2,

en la que

A representa un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

5 X representa O, S o CH_2 ,

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,

10 R^4 representa hidrógeno o metilo,

R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o bencilo,

15 R^8 representa hidrógeno, fenilo, bencilo o heteroarilmetilo de 5 eslabones con hasta dos heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo estar los sistemas cíclicos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con cloro, flúor, bromo, hidroxil, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , trifluorometilo o amino,

20 R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometilo, flúor o cloro,

25

R^{11} y R^{12} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,
5 y
 R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,
así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente
10 aceptables.

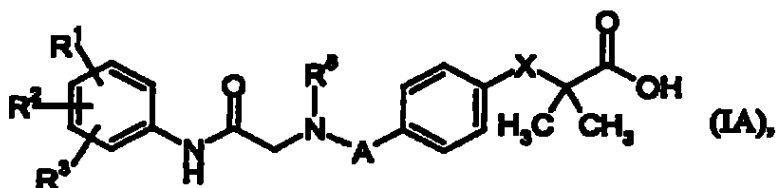
4. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, 2 ó 3,
en la que
15 A representa un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
X representa O, S o CH_2 ,
 R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,
 R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro metilo, trifluorometilo,
20 metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,
 R^4 representa hidrógeno,
 R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,
 R^7 representa metilo, etilo, n-propilo o en especial
25 hidrógeno,

- R^8 representa fenilo, furanilmetilo o tienilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a dos veces de forma igual o distinta con metilo o etilo,
- 5 R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo, en especial hidrógeno,
- R^{11} y R^{12} son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo, en especial metilo,
- y
- 10 R^{13} representa un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico, o en especial hidrógeno,
- así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

5. Compuestos de fórmula (IA)

20



en la que

- A representa un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$,
- X representa O o S,
- 25 R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,

5 y

R^5 representa fenilo, furanilmetilo, tienilmetilo u oxazolilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados a su vez substituidos respectivamente de una a dos veces con metilo, o
10 representa 2-metoxietilo.

6. Compuestos de fórmula (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 5 para la prevención y tratamiento de enfermedades.

15

7. Medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) como el definido en la reivindicación 1 y excipientes, coadyuvantes, disolventes, vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes no tóxicos
20 farmacéuticamente adecuados.

8. Uso de compuestos de fórmula (I) y medicamentos definidos en las reivindicaciones 1 a 7 para la prevención y tratamiento de enfermedades.

25

9. Uso de compuestos de fórmula (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de medicamentos.

5 10. Uso de compuestos de fórmula (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de arteriosclerosis.

10 11. Procedimiento para la prevención y tratamiento de enfermedades, caracterizado porque se hacen actuar compuestos de fórmula (I), como los definidos en la reivindicación 1, en seres vivos.

15 12. Procedimiento para la fabricación de medicamentos, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula (I), como el definido en la reivindicación 1, se integra en una forma de administración con coadyuvantes y/o excipientes.

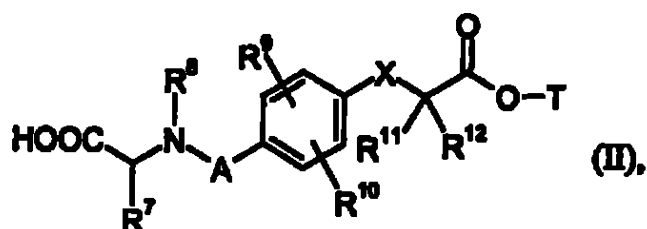
20

13. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general

25

(II)



5

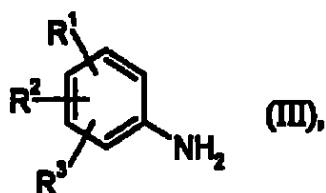
en la que

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado

y

10 T representa bencilo, alquilo C₁-C₆ o un polímero soporte adecuado para la síntesis en fase sólida, activando en primer lugar el grupo ácido carboxílico de (II), con compuestos de fórmula general (III),

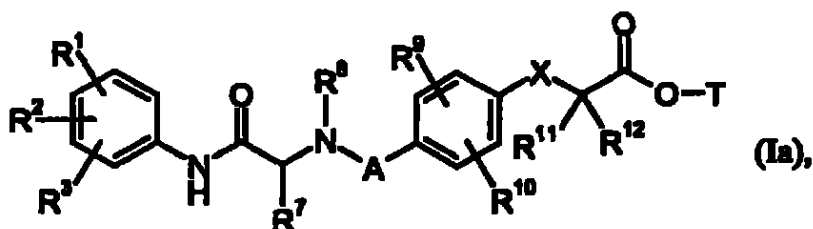
15



en la que

R¹, R² y R³ tienen el significado anteriormente indicado,

20 para obtener compuestos de fórmula general (Ia)



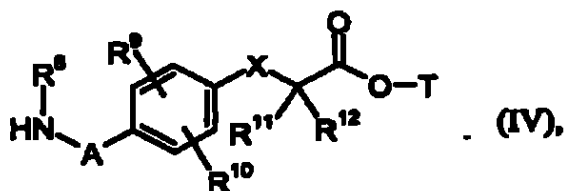
25

en la que

A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado,

o

5 [B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)

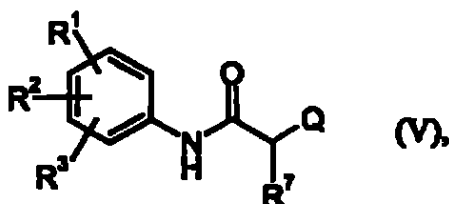


10

en la que

A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado,

en presencia de una base, con compuestos de fórmula
15 general (V)



20

en la que

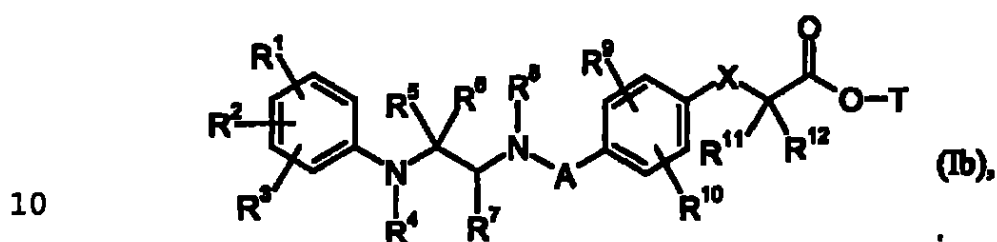
R¹, R², R³ y R⁷ tienen el significado anteriormente indicado

y

25 Q representa un grupo saliente adecuado,

para obtener igualmente compuestos de fórmula general (Ia),

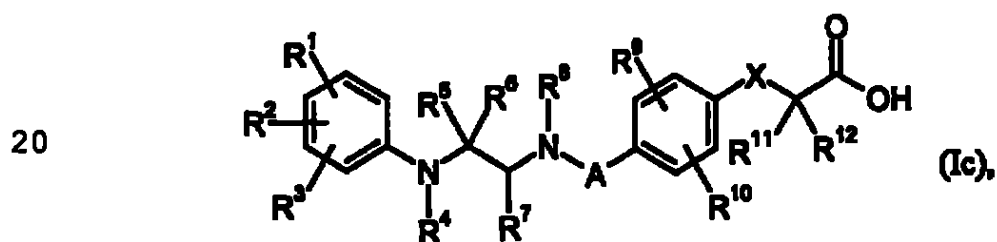
entonces los compuestos de fórmula general (Ia) se transforman dado el caso por métodos conocidos para la
5 alquilación de amida o la reducción de amida en compuestos de fórmula general (Ib)



en la que

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen
el significado anteriormente indicado,

15 a continuación se transforman con ácidos o bases en los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula general (Ic)



en la que

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen
25 el significado anteriormente indicado,

y estos dado el caso se modifican adicionalmente por métodos conocidos para la esterificación por reacción con compuestos de fórmula general (VI)

5 $R^{13}-Z$ (VI),

en la que

R^{13} tiene el significado anteriormente indicado

y

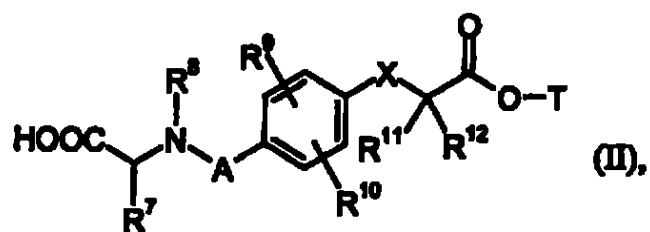
10 Z representa un grupo saliente adecuado o un grupo hidroxil.

14. Uso conforme a la reivindicación 9 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la
15 arteriosclerosis, para aumentar el bajo nivel patológico de HDL y para reducir niveles elevados de triglicéridos y LDL de arteriosclerosis y/o hipercolesterolemia.

15. Uso de compuestos de fórmula (I) como los
20 definidos en la reivindicación 1 como agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisoma.

16. Compuestos de fórmula (II)

200



5

en la que

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado
indicado en la reivindicación 1 a 5

y

10 T representa bencilo, alquilo C₁-C₆ o un polímero
soporte adecuado para la síntesis en fase sólida.

2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° 03-028807

Folio 557

Concepto Técnico N° 488

Clasificación Internacional de Patentes

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de Patente:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art 26-b)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☐ NO ☒ Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO 2020

Bogotá D C, 19 de Julio de 2004

2020
Bogotá D C

Doctor(a)

EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	03-028807
	Solicitud internacional	PCT/EP01/11005
	Fecha inicio fase nacional	2003-05-05
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1184
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 22 JUL.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

2020