SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-037561- -00000-0000

Fecha: 2013-02-25 14:29:39 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 28

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** AGONISTAS DE GPR40

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.

DOMICILIO BANGALORE 560078, INDIA

74. **APODERADO** ANDREA TOBOS MATEUS

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 25 de febrero de 2013

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-037561- -00000-0000

Fecha: 2013-02-25 14:29:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 28

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/IN2011/000479	Fecha	20 de julio 2011
Publicación Internacional No.	WO/2012/011125	Fecha	26 de enero 2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

AGONISTAS DE GPR40

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07C 251/48, A61K 31/343, A61K 31/381, A61K 31/42, A61P 9/00, C07C 251/52, C07C 255/41, C07C 255/61, C07C 317/32, C07D 261/08, C07D 307/79, C07D 333/58, C07F 9/40

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Bangalore 560078	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	India		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. RANGANATH RAO,	Jagannath Madanahalli	Indio
2. ARUMUGAM,	Nagarajan	Indio
3. ANSARI,	Mohd Mudabbir	Indio
4. GUDLA,	Chandrasekhar	Indio
5. PACHIYAPPAN,	Shanmugam	Indio

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.India		Bangalore 560010	Y-146,111 Block, 50th Cross, Rajajinagar.
2.India		Bangalore 560034	G-13, Kristal Jade, 80/3 Amblipura Village, Bellandur, Outer Ring Road.
3.India		Akola 444001	Behind Saleem Cottage, Amankhan Plats.
4.India		Andhra Pradesh 534456	Appalaraju gudem Po, T.Narasa Puram, (Mandal), West Godavari Dt.
5.India		Cheyyar 604407	No.29 Big Street,Tamil, Nadu.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C .52.223.325 T.P .148648

DIRECCIÓN	Carrera 7 C # 138 – 19 Oficina 901	No. TELÉFONO	8123335
CIUDAD	Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	andrea.tobos@tobos.com.co
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.INDIA	IN	2110/CHE/2010	2010/07/23
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/389,508	2010/10/04
3.			

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO **N°** 13-0017832 **Fecha** 21 febrero 2013

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ANDREA TOBOS MATEUS
Apoderada

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 4 a 246
2. ☒ Reivindicaciones — N°Reivindicaciones: 42 f.247-272
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen: folio 273
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN: 25 de febrero de 2013

4 (71) SOLICITANTE (S)

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. 2. 3. 4.			

5 DATOS DEL SOLICITANTE

PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. 3. 4.			

TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2. 3. 4.			

6 (72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6 RAMALINGAM,	Manivannan	Indio
7. GEORGE,	Jenson	Indio
8 ARUL,	George Fernanda	Indio
9 BOMMEGOWDA, Y,	Kenchegowda	Indio
10 ANGUPILLAI,	Sathesh Kumar	Indio
11 KOTTAMALAI,	Ramamoorthy	Indio
12 JIDUGU,	Pradeep	Indio
13 RAO, D,	Shivanageshwara	Indio

7 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.S/o R, Jagathambal, 110/70-Pacchai, Annnan Kovil (opp), K.M. Nagar, Ayodhiyapattinam, Tamil	Nadu Salem 636103		India
7. Thiruthanathil (H), Manjappa Post, Margiri, Angamau (Via), Ernakulam (Dist),Kerela	Ernakulam 683581		India
8. Peruvalappur Post, Lalgudi Tq, Trichy (Dt), Tamil Nadu	Trichy 621704		India
9. S/o Kenchegowda Y.B, Yadavanahalli (vil), Maddur (tq), Karnataka	Mandya 5711422		India
10 Vellalar Street, Ayyam Palayam, Dindigal, (dist). Tamil Nadu-	Tamil Nadu 624204		India
11 198/66, Keelappatti Street, Srivilliputtur, Virudhunagar	Tamil Nadu 626125		India
12 D.no.19-15-98,3rd Line, Indira, Priyadharshini Colony, Sangadi Gunte, Ponner Main Road, Guntur – 522001, Andhra Pradesh	Guntur 522001		India
13 Hanuman Palem Post Kollipar, Guntur, Andhra Pradesh	Guntur 522001		India

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4. 5. 6. 7.			

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ Persona Natural ☐ Persona Jurídica

CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.

Nombre o denominación /Razón Social completa (En caso de ser más de un solicitante relacionarse en hoja adjunta)

Tipo de empresa ☐Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana X Otra

Documento de identificación: ☐C.C. ☐C.E. ☐NIT ☐Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Titular	
India	No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número telefónico
tobos@tobos.com.co	571 8123335	571 8123335

2. Datos del apoderado

TOBOS MATEUS, ANDREA	52.223.325	148648
Apellidos y Nombre	Documento de Identificación	T.P. (sólo abogados profesionales)

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Titular	
COLOMBIANA	Carrera 7C No. 138-19 Oficina 901 Bogotá, D.C. Colombia	
Dirección Electrónica	Número de Fax	Número telefónico
andrea.tobos@tobos.com.co	8 123335	8 123335

X Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico: andrea.tobos@tobos.com.co

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a la persona que se identifica en el punto 2 como apoderado para las actuaciones que se relacionan a continuación:

3. Actuaciones en cuestión

Este poder concierne:

X Todas las solicitudes de signos distintivos y de nuevas creaciones; y registros o patentes actuales y futuros del otorgante; inscripción de fusiones, conversiones o divisiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso.

embargos, renovaciones y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial, presentación y tramitación de oposiciones y acciones de cancelación relacionadas con trámites de propiedad industrial, a cuyo efecto la faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables conciliaciones y transacciones, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra (mi) propiedad industrial; asimismo, se concede a la mencionada mandataria poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, sustituir el presente poder y revocar dichas sustituciones.

[X] Confiero expresamente al apoderado todas las facultades legales para que represente mi(s) interes(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo

[X] Desistir de la(s) solicitud(es) y de las demas actuaciones

[X] Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones

[ ] El apoderado no está facultado para actuar como representante en los siguientes asuntos

Nota: Si el espacio no es suficiente, por favor relacione las actuaciones siguiendo las instrucciones antes dadas en la hoja anexa.

5. Firma

FIRMA DEL PODERDANTE	FIRMA DEL APODERADO
Suri Venkatachalam	ANDREA TOBOS MATEUS
DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN	T.P. 148648 C.C. 52.223.325
18th FEBRUARY 2013	
FECHA DE FIRMA	

ASSIGNMENT

RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli;
ARUMUGAM, Nagarajan;
ANSARI, Mohd Mudabbir ;
GUDLA, Chandrasekhar ;
PACHIYAPPAN, Shanmugam ;
RAMALINGAM, Manivannan;
GEORGE, Jenson;
ARUL, George Fernanda;
BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;
ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;
KOTTAMALAI, Ramamoorthy;
JIDUGU, Pradeep;
RAO, D, Shivanageshwara
by means of this document assign to
CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.,
A company organized under the laws of
India
Domiciled in
No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India

all rights, title and interest in our invention as described in:
AGONISTS OF GPR40
Given and signed this 18th FEBRUARY 2013

in BANGALORE, INDIA

by:

M. K. Vaqranath

RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli;

ARUMUGAM, Nagarajan;

ANSARI, Mohd Mudabbir ;

GUDLA, Chandrasekhar ;

CESION

RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli;
ARUMUGAM, Nagarajan;
ANSARI, Mohd Mudabbir ;
GUDLA, Chandrasekhar ;
PACHIYAPPAN, Shanmugam ;
RAMALINGAM, Manivannan;
GEORGE, Jenson;
ARUL, George Fernanda;
BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;
ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;
KOTTAMALAI, Ramamoorthy;
JIDUGU, Pradeep;
RAO, D, Shivanageshwara
por medio de la presente cedemos a
CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.,
Una compañía organizada bajo las leyes de
India
domiciliada en
No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India

todos los derechos, título e interés sobre nuestra invención tal como se describe en:
AGONISTAS DE GPR40
Dado y firmado hoy 18th FEBRUARY 2013

en BANGALORE

por

M. K. Vaqranath

RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli;

ARUMUGAM, Nagarajan;

ANSARI, Mohd Mudabbir ;

GUDLA, Chandrasekhar ;

PACHIYAPPAN, Shanmugam ;

RAMALINGAM, Manivannan;

GEORGE, Jenson;

ARUL, George Fernanda;

BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;

ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;

KOTTAMALAI, Ramamoorthy;

JIDUGU, Pradeep;

RAO, D, Shivanageshwara

PACHIYAPPAN, Shanmugam ;

RAMALINGAM, Manivannan;

GEORGE, Jenson;

ARUL, George Fernanda;

BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;

ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;

KOTTAMALAI, Ramamoorthy;

JIDUGU, Pradeep;

RAO, D, Shivanageshwara

This document does not need legalization. Please send us the original signed by the inventors.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Sathesh Kumar.A, residing at Vellalar Street, Ayyampalayam, Dindigal (Dist), Tamil Nadu-624204, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore – 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on July 1, 2009 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. , to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Property assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: Sathesh Kumar.A
Date: 27/07/10

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatachalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28/07/2010

Witnesses

1.

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore
Date: 27/07/2010

2.

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

Schedule

SCHEDULE

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Mohammed Mudabbir Ansari, residing at Behind Saleem Cottage, Aman khan Plats, Akola-444001, Maharashtra, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore - 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on 2nd June, 2008 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Properrty assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: Mohammed Mudabbir Ansari
Date: 27/07/2010

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatachalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28-07-2010

Witnesses

1.

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore
Date: 27/07/2010

2.

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

Schedule

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Jenson George, residing at Thiruthanathil (H), Manjapra Post, Marygiri, Angamaly (via), Ernakulam (Dist), Kerala-683581, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore – 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on 16th January, 2007 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Properrty assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations.
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: Jenson George
Date: 27.07.2010

On behalf of Assignee:

Suri Venkatadhalam
Managing Director & CEO

Name:
Designation:
Date: 28-07-2010

Witnesses

1.

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore.
Date: 27-07-2010

2.

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28-07-2010

Schedule

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Dr. A. Nagarajan, residing at G-13, Kristal Jade, 80/3 Amblipura Village, Bellandur, Outer Ring Road, Bangalore-560034, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore - 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on 9th February, 2007 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

A Nagarajan

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. , to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Properrty assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Nagarajan

Signature of the Assignor
Name: Dr. A. Nagarajan
Date: 27/07/10

On behalf of Assignee:

Name: Suri Venkatasubramani
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28/07/10

Witnesses

1. Neil Naik

Name: NEIL NAIK
Address:
Date: 27/07/10

2. Neeti Somaiya

Name: NEETI SOMAIYA
Address:
Date: 28/07/10

nagarajan

Schedule

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

J. Pradeep, residing at D.no.19-15-98,3rd Line, Indira Priyadharshini Colony,Sangadi Gunte, Ponner Main Road,Guntur-522001, Andhra Pradesh hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore - 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on July 6, 2009 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Property assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: J. Pradeep
Date: 27.07.10

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatachalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28/07/2010

Witnesses

1.

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

2.

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

Schedule

SCEDULE

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0017832

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2013 - 14:19:47

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197818902	21/02/2013	500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-037561- -00000-0000
Fecha. 2013-02-25 14:29:39 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 28

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:

Fecha: _____/____/____/ (AAAA MM DD)

Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 37561 -	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexo + CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

AL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-037561- -00000-0000
Fecha: 2013-02-25 14:29:39 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 28

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

AGONISTAS DEL GPR40

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen la capacidad de modular la actividad de GPR40 y son por lo tanto útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con GPR40. Adicionalmente la invención se relaciona con compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos de estos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos relacionados con la actividad de GPR40.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El receptor acoplado a la proteína G GPR40 funciona como un receptor para ácidos grasos libres de cadena larga (FFAs) en el cuerpo. Como tal está implicado en un gran número de afecciones metabólicas en el cuerpo. Por ejemplo se ha planteado que un agonista de GPR40 promueve la secreción de insulina mientras que un antagonista de GPR40 inhibe la secreción de insulina y por lo tanto dependiendo de las circunstancias el agonista y el antagonista pueden ser útiles como agentes terapéuticos para un número de afecciones relacionadas con la insulina tales como diabetes tipo 2, obesidad, tolerancia deficiente a la glucosa, resistencia a la insulina, enfermedades neurodegenerativas y similares.

La diabetes es típicamente una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede usar eficazmente la insulina que produce para regular niveles de glucosa en sangre. La hiperglucemia, o azúcar en sangre elevada, es un resultado común de diabetes no controlada y con el tiempo conduce a cambios fisiológicos adversos a aquellos que padecen de la enfermedad, especialmente al sistema nervioso y el sistema cardiovascular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 220 millones de personas en todo el mundo padecen de diabetes. En 2005, un estimado de 1.1 millones de personas murieron por diabetes (aunque el número actual es probablemente mucho mayor ya que estos datos no incluyen a las personas que mueren por complicaciones diabéticas tales como enfermedad del corazón o fallo renal). De todas las muertes por diabetes, casi 80% ocurre en países de ingresos bajos o medios, casi 50% en personas por debajo de 70 años y aproximadamente 55% en mujeres. La OMS predijo además que las muertes por diabetes se duplicarán entre 2005 y 2030 a menos que se tomen etapas urgentes preventivas para contener o revertir esta epidemia. Aunque al menos una parte de la epidemia diabética puede atribuirse a

factores genéticos, el impulsor primario es la rápida transición epidemiológica asociada con cambios en los patrones de la dieta y la disminución de la actividad física, como resulta evidente a partir de una mayor prevalencia de diabetes en la población urbana.

Aunque una dieta saludable, actividad física regular, mantener un peso corporal normal y evitar el uso del tabaco puede prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad, no existen actualmente estrategias terapéuticas eficaces para la profilaxis o tratamiento de la diabetes.

La patogénesis de la diabetes tipo 2 se caracteriza por disfunción de las células beta y progresiva resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria, seguido por declive de la secreción de insulina e incrmento de la hiperglicemia. La adaptación a largo plazo de la masa de células beta para elevar la concentración de glucosa se alcanza principalmente aumentando el número de células beta a través de hiperplasia y neogénesis (Bonner-Weir S, 2002; Rhodes CJ, 2005).

La diabetes tipo 2 se caracteriza además por elevados niveles plasmáticos de FFAs de cadena larga, que perjudican adicionalmente la secreción de insulina de las células beta. Normalmente, FFAs proporcionan combustible esencial a la célula beta, pero se convierte en tóxico cuando está presente crónicamente a niveles elevados. En el páncreas endocrino, la exposición a corto plazo de las células beta a los ácidos grasos de la dieta potencia la liberación de insulina inducida por glucosa (Haber EP y otros, 2003, Yaney GC y Crokey BE, 2003), mientras que la exposición a largo plazo afecta la secreción de insulina e induce fallos de la secreción (lipotoxicidad; Lee Y y otros, 1994, Unger RH, 2002) y apoptosis de la célula beta (lipoapoptosis; Shimabukuro M y otros, 1998, Lupi R y otros, 2002).

Existe una evidencia creciente de que los lípidos pueden servir además como ligandos extracelulares para una clase específica de receptores y así actúan como "sensores nutricionales" (Nolan CJ y otros, 2006). El descubrimiento de estos receptores sugirió que esos lípidos, específicamente, ácidos grasos libres (FFAs), pueden regular la función celular Recientemente, se han mostrado los ácidos grasos libres (FFAs) como ligandos para receptores huérfanos acoplados a la proteína G (GPCRs) y se han propuesto para jugar una función crítica en la homeostasis glucosal fisiológica (Rayasam GV y otros, 2007).

GPR40, GPR120, GPR41 y GPR43 ejemplifican un número creciente de GPCRs que mostraron ser activados por los ácidos grasos libres (Kotarsky K y otros, 2003, Brown AJ y otros,

2003). GPR40 y GPRl20 se activan por ácidos grasos libres de cadena media a larga mientras que los ácidos grasos de cadena corta activan GPR41 y GPR43 (Kotarsky K y otros, 2003, Nilsson NE y otros, 2003, Brown AJ y otros, 2003).

Cada GPR exhibe una distribución tisular característica. GPR40 se expresa preferentemente en células beta pancreáticas (Salehi A y otros, 2005). El gen que codifica GPR40 se localiza corriente abajo de CD22 en el cromosoma 19q13.1 (Sawzdargo M y otros, 1997) cerca de una región que muestra enlace a triglicéridos elevados en suero en familias con diabetes tipo 2 (Elbein SC y Hasstedt SJ, 2002). Dos polimorfismos, una sustitución Arg211His y una mutación rara Asp175Asn se identificaron en el gen GPR40 (Haga H y otros, 2002). Últimamente, se observó además que la expresión de GPR40 en tejido adiposo del epiplón y células alfa pancreáticas (Fodgren E y otros, 2007).

Está bien establecido que los ácidos grasos funcionan intensamente para mantener la secreción basal de insulina y para 'cebar' las células del islote β para responder a la glucosa después de un ayuno prolongado (Gravena C y otros, 2002). Además el hallazgo de que la activación del receptor resultó en elevación de Ca^{2+} *intracelular via* el acoplamiento a $G\alpha_{q/11}$, lo que conduce a la activación de PKC sugirió una posible función para GPR40 en la secreción de insulina (Poitout V 2003, Fujiwara K y otros, 2005, Schnell S y otros, 2007). La regulación descendente de la expresión GPR40 en las líneas celulares de insulinoma de ratón resultó en una disminución en la capacidad de ácidos grasos para potenciar la secreción de insulina (Itoh Y y otros, 2003, Shapiro H y otros, 2005). Se mostró que GPR40 juega una función no solamente en la modulación de ácido graso de la secreción de insulina, pero además en GSIS después de alimentación rica en grasa (Kebede M y otros, 2008).

Para investigar la función de GPR40 en el metabolismo, varios grupos han estudiado el fenotipo de GPR40 knock out o sobre-expresión de GPR40 en diferentes modelos de roedor. Ratones GPR40 -/- en HFD se convirtieron en obesos como sus contrapartes salvajes (WT) pero se protegieron de la hiperinsulinemia inducida por la obesidad, intolerancia a la glucosa, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia y producción de glucosa hepática aumentada (Steneberg P y otros, 2005). Otro grupo que investigó el efecto de la dieta con comida en ratones GPR40-/- mostró carencia de pérdida de palmitato agudo estimulada GSIS (50% reducción) en islotes aislados. Por otra parte, estos islotes no mostraron ningún efecto en la inhibición de GSIS después de 72 hr de exposición al palmitato u oleato, comparado con WT (Latour MG y otros, 2007). En otro estudio, cuando GPR40 se sobre-expresó específicamente en células beta

pancreáticas, los ratones transgénicos se hicieron intolerantes a la glucosa, perdieron la secreción de insulina en la primera fase y finalmente se convirtieron en diabéticos. La morfología de la célula beta se afectó además en estos ratones (Steneberg P y otros, 2005).

Aunque las observaciones mencionadas anteriormente favorecen el antagonismo de GPR40 como un control de la diabetes, otro conjunto de estudios probaron lo opuesto. Un estudio comprehensivo con una serie de agonistas potentes y selectivos parar GPR40 mostró que estos compuestos mejoran significativamente GSIS en ratones salvajes pero no en ratones GPR40-/-. Ellos mostraron además disminución de la glucosa sanguínea en ratas diabéticas inducida con estreptozotocina y ratones obesos inducidos por dieta rica en grasa. Estos compuestos no parecen mediar el efecto tóxico crónico de los ácidos grasos libres en los islotes (Tan CP y otros, 2008). En otro reporte reicente, se mostró que aunque GPR40 se requiere para la secreción de insulina en respuesta a FFA los ratones GPR40 -/- no se protegieron a partir de resistencia a la insulina inducida por dieta rica en grasa o esteatosis hepática (Lan H y otros, 2008).

Ya que los ácidos grasos potencian la secreción de insulina de una manera sensible a la glucosa, es concebible que si los efectos de los ácidos grasos en la secreción de insulina son mediados al menos en parte a través de GPR40, un agonista de GPR40 de molécula pequeña puede actuar como un secretagogo sensible a la glucosa (Briscoe CP y otros, 2006).

Recientemente se mostró que GPR40 se expresa en células endocrinas del tracto gastrointestinal, que incluyen células que expresan las hormonas incretina GLP-1 y GIP, y que GPR40 media secreción de incretina estimulada por FFA (Edfalk S y otros, 2008, Parker HE y otros, 2009).

Está bien establecido que la exposición aguda a FFAs estimula la secreción de insulina, mientras que la exposición crónica perjudica la función de la célula beta e induce la apoptosis. Se observó que el ácido oleico, cuya acción fue mediada al menos en parte a través de GPR40, pudiera proteger las células NIT-1 a partir de lipoapoptosis inducida por palmitato. Además, se encontró que el ácido oleico promovió la activación de la vía de la proteína cinasa-MAPK regulada por la señal extracelular principalmente vía GPR40, que aumentó la expresión del gen-1 de respuesta al crecimiento temprano, lo que conduce al efecto anti-lipoapoptótico en las células NIT-1. Se sugirió que GPR40 pudiera estar implicado en el control de la plasticidad de la masa de células beta (Zhang Y y otros, 2007).

Los estudios clínicos mostraron que la masa grasa corporal total se relaciona con la densidad ósea y riesgo de fractura y que la ingestión de grasa reduce el recambio óseo. Estos efectos son al menos parcialmente mediados por los mecanismos endocrinos, pero es posible que los lípidos puedan actuar directamente en el hueso. Se encontraron receptores conocidos por unirse a los ácidos grasos para ser expresados en células osteoblásticas (GPR120) y osteoclásticas (GPR40, 41, 43, 120). Un agonista de GPR 40/120 sintético imitó los efectos inhibidores de los ácidos grasos en la osteoclastogénesis (Cornish J y otros, 2008).

GPR40 se identificó recientemente en neuronas a través de todo el cerebro. Los estudios recientes mostraron que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) son capaces de mejorar la potenciación a largo plazo del hipocampo, la capacidad de aprendizaje de ratas envejecidas, y función cognitiva de humanos con déficit de memoria. Es probable que algunos PUFA puedan actuar, como ligandos endógenos, en GPR40 en la superficie celular neuronal (Yamashima T, 2008).

En otro estudio que involucra monos adultos mostró que la proteína GPR40 aumentó significativamente en la segunda semana después de isquemia global cerebral comparado con el control. Este dato sugiere que GPR40 pudiera tener una función en la regulación de la neurogénesis del hipocampo del adulto en primates (Ma D y otros, 2007; 2008).

En consecuencia, los compuestos que modulan la GPR40 se espera que tengan propiedades terapéuticas útiles especialmente en relación con afecciones metabólicas tales como diabetes, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipedemia, síndrome metabólico X, aterosclerosis, neuropatía diabética, retinopatía diabética, e hipoglicemia,

Los compuestos de este tipo pueden ser útiles además en el tratamiento de trastornos cognitivos, osteoporosis, trastornos inflamatorios, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, cáncer y edema. Existe por tanto un interés significativo por desarrollar compuestos con este modo de acción.

OBJETIVOS DE LA INVENCIÓN

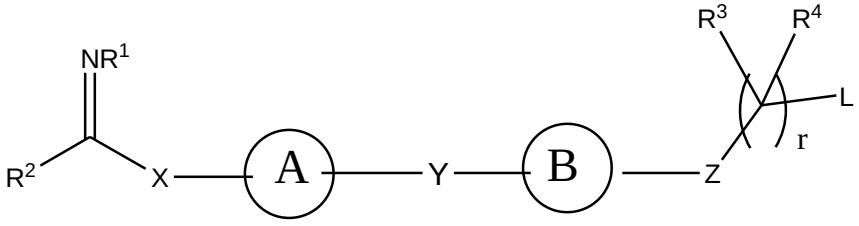
El principal objetivo de la invención es proporcionar compuestos que son moduladores de la actividad del receptor GPR40. Pudiera esperarse que estos compuestos sean útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con GPR40.

Un objetivo adicional es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto que es un modulador de la actividad del receptor GPR40 y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objetivo es proporcionar un método de prevención o tratamiento de una afección asociada con la función del receptor GPR40 en un mamífero.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula: (I)



Fórmula (I)

en donde

el anillo A se selecciona del grupo que consiste de C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_6-C_{10}arilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_1-C_{18}heteroarilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{10}arilfusionadoC_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilfusionado C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

el anillo B es un grupo arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, C_6-C_{10}arilfusionadoC_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo C_1-C_{18}opcionalmente sustituido;

X es un enlace o una porción de enlace que contiene de 1 a 8 átomos en la cadena normal;

Y es un enlace o una porción de enlace que contiene de 1 a 8 átomos en la cadena normal;

Z es un enlace o se selecciona del grupo que consiste de C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-, -C(=NR^1)-, –(CR^5R^6)-, –(CR^5R^6)O-, –(CR^5R^6)S-, –(CR^5R^6)NR'- o es un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste de S, O, P y NR" donde R" se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un grupo capaz de liberar un catión o una sal del mismo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, OR^7, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^2 es H o un anillo seleccionado del grupo que consiste de un C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_6-C_{10}arilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_1-C_{18}heteroarilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{10}arilfusionadoC_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilfusionado C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^3, R^4, R^5 y R^6 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, CN, -NO_2, SH, CF_3, OH, CO_2H, $CONH_2$, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, o

dos cualquiera de R^3, R^4, R^5 y R^6 cuando se toman junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar una porción cíclica opcionalmente sustituida o un doble o triple enlace entre los átomos a los cuales están unidos;

R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

r es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1 y 2;

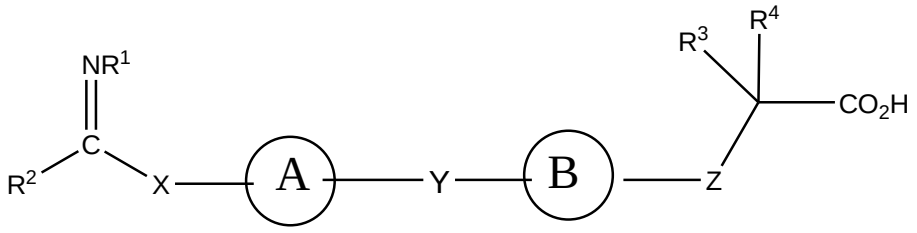
o un profármaco, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que posee una utilidad particular, algunas modalidades de las variables de los compuestos de la Fórmula (I), son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

La porción L puede ser cualquier porción o grupo que es capaz de liberar un catión o una sal del mismo. Existen muchos grupos potenciales de este tipo como resulta evidente para aquellos expertos en la técnica. En algunas modalidades L se selecciona del grupo que consiste de -CO_2H, -SO_3H, -PO_3H, -SO_2NH_2, -$CONHSO_2CH_3$, y tetrazol-5-ilo. En algunas modalidades L es CO_2H o una sal del mismo.

En los compuestos de la invención r es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1 y 2. En algunas modalidades r es 0. En algunas modalidades r es 1. En algunas modalidades r es 2.

En algunas modalidades L es CO_2H y r es 1. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (II).



Fórmula (II)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^3, R^4, A, B, X, Y, y Z son como se definieron anteriormente.

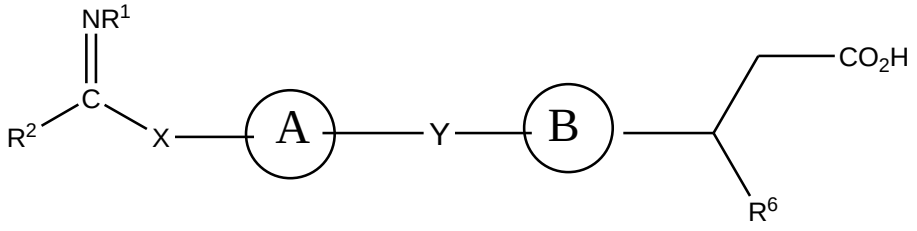
En algunas modalidades cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, CN, $-NO_2$, SH, CF_3, OCF_3 CH_3, y CH_2CH_3. En algunas modalidades R^3 y R^4 son H.

En algunas modalidades Z es -C(=O)-. En algunas modalidades Z es $-C(=NR^1)-$. En algunas modalidades Z es $–(CR^5R^5)-$. En algunas modalidades Z es $–(CR^5R^6)-$ donde R^5 es H de manera que Z es CHR^6.

En algunas modalidades cada R^5 y R^6 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, CN, $-NO_2$, SH, CF_3, OCF_3 CH_3, y CH_2CH_3. En algunas modalidades cada R^5 es H y R^6 es ciano.

En algunas modalidades R^5 o R^6 cuando se toma junto con uno de R^3 y R^4 y el átomo al cual está unido forma a porción cíclica. En algunas modalidades la porción cíclica es un grupo ciclopropilo.

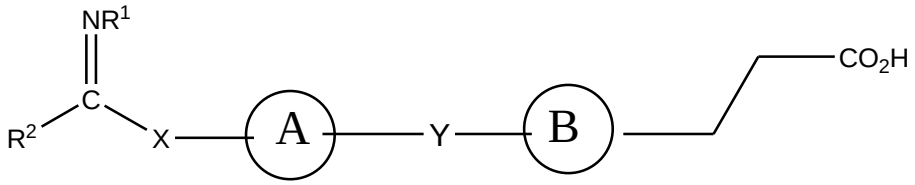
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4 y R^5 es H. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (III).



Fórmula (III)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, A, B, X, y Y son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (IIIa).

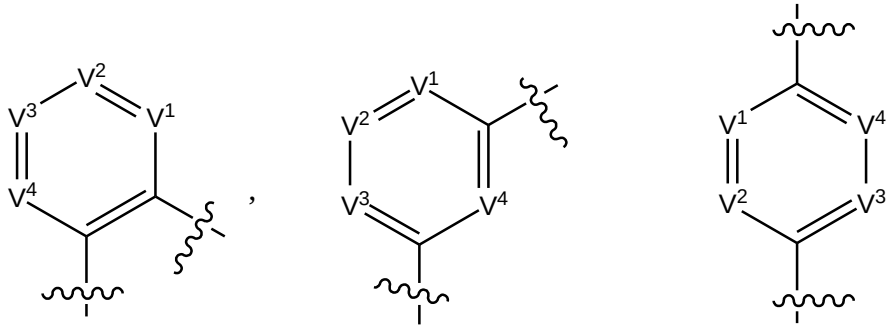


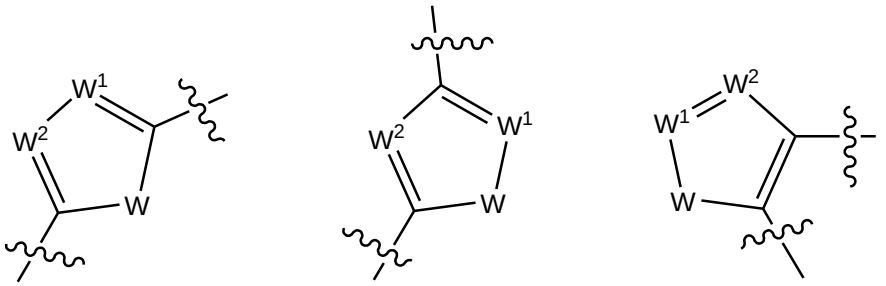
Fórmula (IIIa)

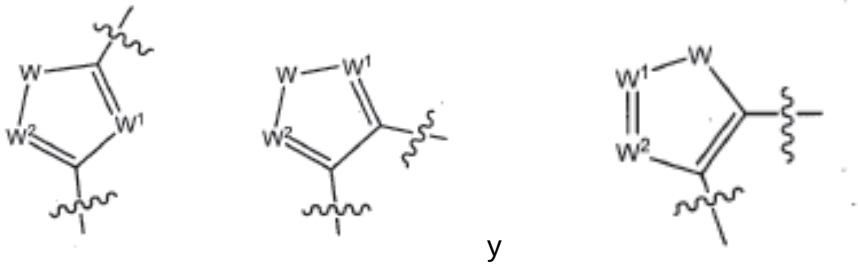
o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, A, B, X, y Y son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades el anillo A y el anillo B son independientemente seleccionados del grupo que consiste de C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{18} heteroarilo opcionalmente sustituido y pueden ser porciones monocíclicas, bicíclicas o policíclicas. En ciertas modalidades cada uno de A y B es un porción monocíclica o bicíclica. En ciertas modalidades cada uno de A y B son una porción monocíclica.

En ciertas modalidades el anillo B se selecciona del grupo que consiste de:







y

en donde V^1, V^2, V^3 y V^4 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, y $C(R^8)$;

W se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^8;

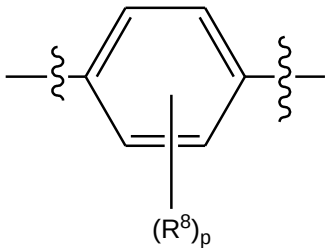
W^1 y W^2 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de N y CR^8;

en donde cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalqueniloxi opcionalmente

sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^7, SO_3H, $SO_2NR^7R^7$, SO_2R^{10}, $SONR^7R^7$, SOR^7, COR^7, COOH, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NR^7COR^7, NR^7COOR^7, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7CONR^7R^7$, NR^7R^7, y acilo.

En algunas modalidades el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. El grupo puede ser insustituido o puede ser sustituido con uno o más sustituyentes opcionales. Se pueden usar una amplia variedad de sustituyentes opcionales como se definió anteriormente. Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a OH, F, Br, Cl, metilo, CN, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2, fenoxi, hidroxi, metoxi, etoxi, pirrol-1-ilo, y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

En algunas modalidades el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula IV:



Fórmula (IV)

cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NH_2, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxilo, y C_1-C_{12}haloalcoxilo,

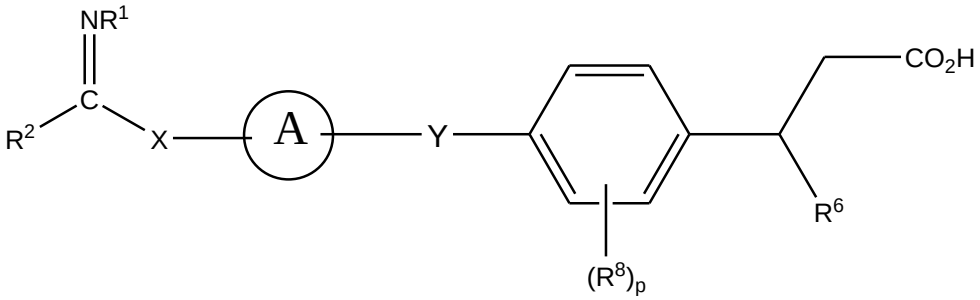
en donde p es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4.

En los compuestos de la invención p es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4. En algunas modalidades p es 0. En algunas modalidades p es 1. En algunas modalidades p es 2. En algunas modalidades p es 3. En algunas modalidades p es 4.

R^8 puede ser seleccionado de una amplia variedad de posibles sustituyentes como se discutió anteriormente. En algunas modalidades cada R^8 es independientemente seleccionado

del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxilo, y C_1-C_{12}haloalcoxilo. Los sustituyentes R^8 ilustrativos incluyen F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2, y CN.

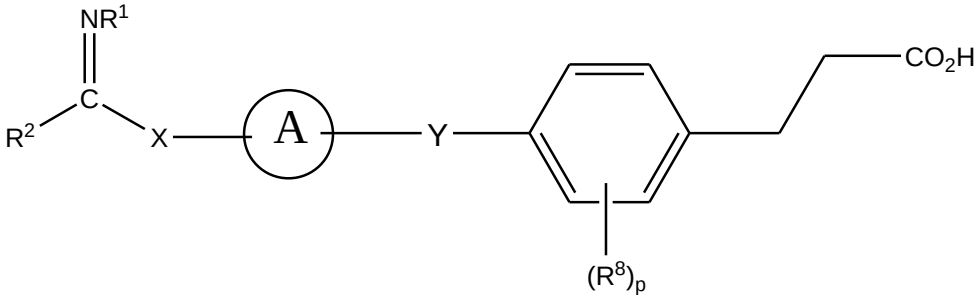
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)$- y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H y el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV). Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (IVa).



Fórmula (IVa)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, A, p, X, y Y son como se definieron anteriormente.

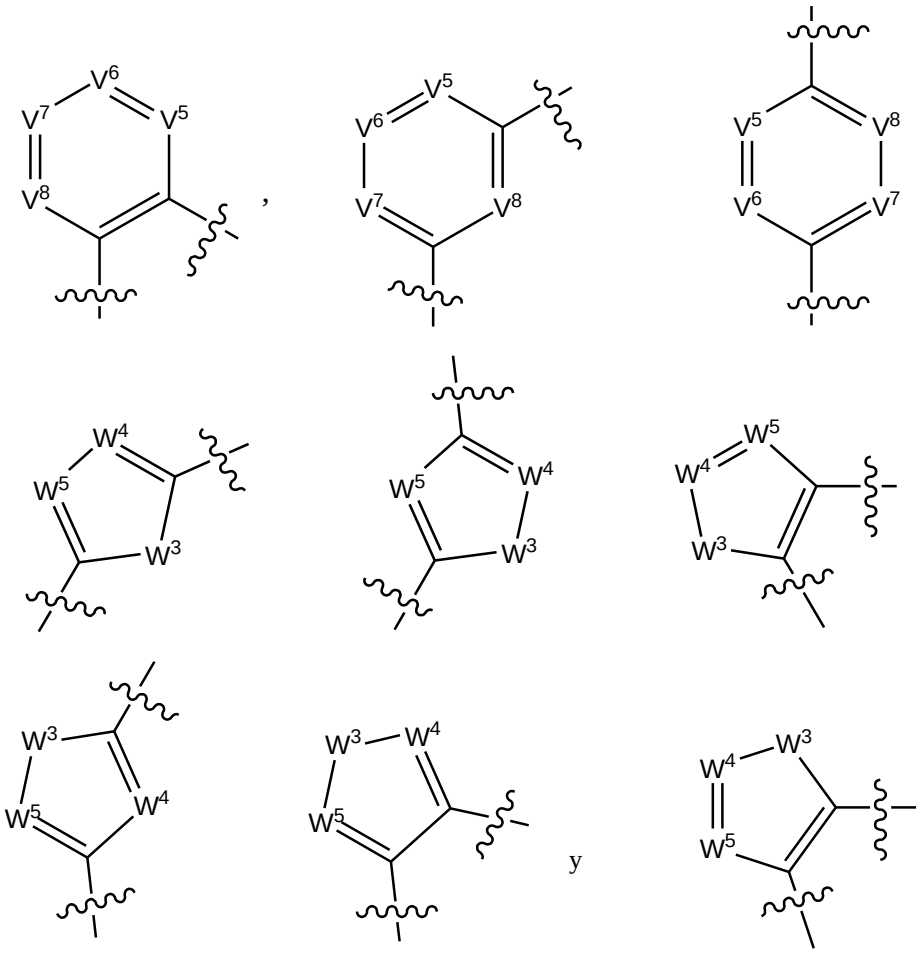
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)$- y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H y el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV). Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (IVb).



Fórmula (IVa)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, A, p, X, y Y son como se definieron anteriormente.

En ciertas modalidades el anillo A se selecciona del grupo que consiste de:



y

en donde V^5, V^6, V^7 y V^8 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, y $C(R^9)$;

W^3 se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^9;

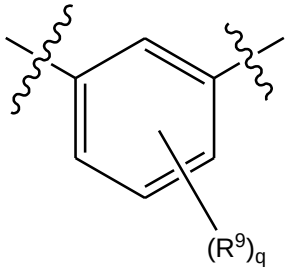
W^4 y W^5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de N y CR^9;

en donde cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi

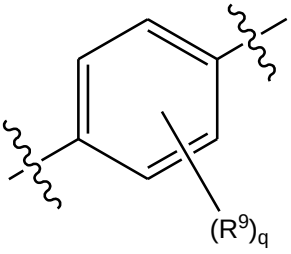
opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^7, SO_3H, $SO_2NR^7R^7$, SO_2R^7, $SONR^7R^7$, SOR^7, COR^7, COOH, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NR^7COR^7, NR^7COOR^7, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7CONR^7R^7$, NR^7R^7, y acilo.

En algunas modalidades el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. El grupo puede ser insustituido o puede ser sustituido con uno o más sustituyentes opcionales. Se puede usar una amplia variedad de sustituyentes opcionales como se definió anteriormente. Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a OH, F, Br, Cl, metilo, CN, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2, fenoxi, hidroxi, metoxi, etoxi, pirrol-1-ilo, y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

En algunas modalidades el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de formula (Va) y la Fórmula (Vb):



y

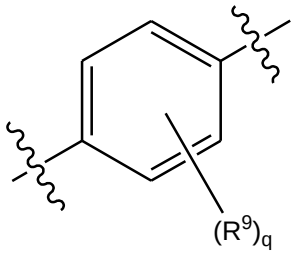


Formula (Va) Formula (Vb)

en donde cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NH_2, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxilo, y C_1-C_{12}haloalcoxilo;

en donde q es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1,2, 3 y 4.

En ciertas modalidades el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula:

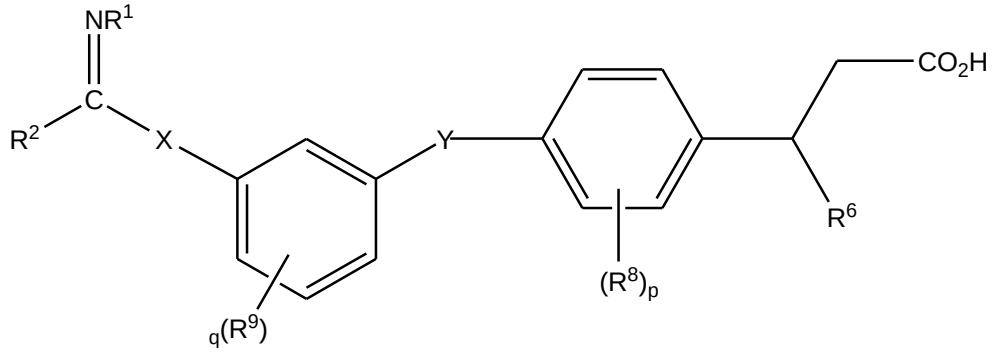


en donde R^9 y q son como se definieron anteriormente.

En los compuestos de la invención q es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4. En algunas modalidades q es 0. En algunas modalidades q es 1. En algunas modalidades q es 2 . En algunas modalidades q es 3. En algunas modalidades q es 4.

R^9 puede ser seleccionado de una amplia variedad de posibles sustituyentes como se discutió anteriormente. En algunas modalidades cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxilo, y C_1-C_{12}haloalcoxilo. Los sustituyentes R^9 ilustrativos incluyen F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2, y CN.

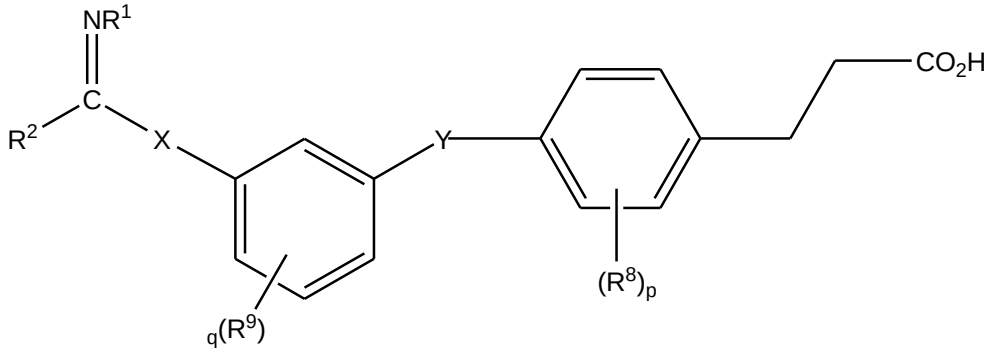
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)$- y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV) y el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Va). Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (Vc).



Fórmula (Vc)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, p, X, y Y son como se definieron anteriormente.

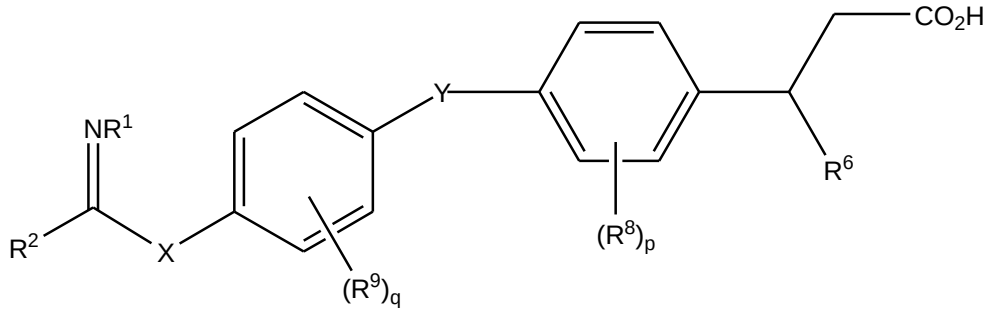
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV) y el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Va). Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (Vd).



Fórmula (Vd)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, p, X, y Y son como se definieron anteriormente.

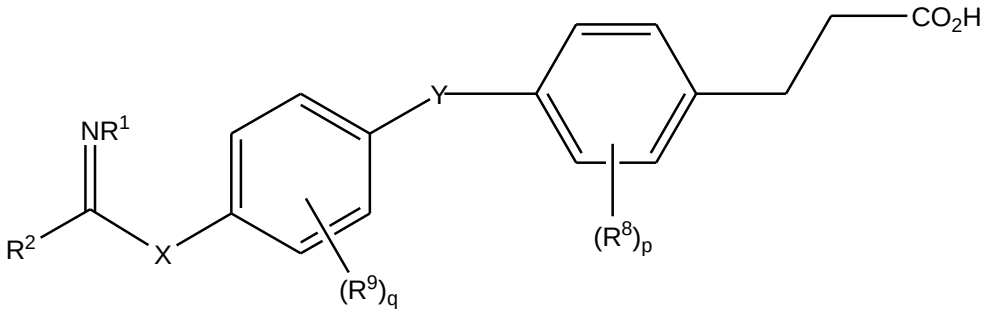
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV) y el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb). Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (Ve).



Fórmula (Ve)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, p, X, y Y son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV) y el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb). Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (Vf).



Fórmula (Vf)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, p, X, y Y son como se definieron anteriormente.

En los compuestos de la invención X y Y son independientemente seleccionados de manera que ellos son un enlace o hay entre 1 y 8 átomos en la cadena normal.

En algunas modalidades Y se selecciona del grupo que consiste de:

(a) un enlace
(b) -O-
(c) -S-
(d) -S(=O)-
(e) $-S(=O)_2-$
(f) $-N(R^{10})-$,
(g) $-C(R^{10})_2-$,
(h) $-C(R^{10})_2O-$
(i) $-C(R^{10})_2N(R^{10})-$
(j) $-C(=R^{11})$
(k) $-OC_{1-5}$alquilo-,
(l) $-C_{1-5}$alquilO-,
(m) $-C_{1-5}$alquilOC_{1-5}alquilo,
(n) $-N(R^{10})C_{1-5}$alquilo-,

(o) -C_{1-5}alquilN(R^{10})-;

(p) -C_{1-5}alquilN(R^{10})C_{1-5}alquilo-,

(q) -N(R^{10})CO-,

(r) -N(R^{10})COC_{1-5}alquilo-,

(s) -C_{1-5}alquilN(R^{10})CO-,

(t) -C_{1-5}alquilN(R^{10})COC_{1-5}alquilo-,

(u) -CON(R^{10})-,

(v) -C_{1-5}alquilCON(R^{10})-,

(w) -CON(R^{10})C_{1-5}alquilo-,

(x) -C_{1-5}alquilCON(R^{10})C_{1-5}alquilo-,

(y) -SO_2N(R^{10})-

(z) -N(R^{10})SO_2-

(aa) -C_{1-5}alquilo-

en donde cada una de las porciones alquilo pueden ser además opcionalmente sustituidas,

en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos R^{10} cuando se toman juntos pueden formar una porción cíclica;

en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de: O, S, NR^{12} y C($R^{13}R^{14}$);

en donde cada R^{12} se selecciona del grupo que consiste de H, OR^{15}, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{13} y R^{14} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-

C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_1heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^{15}, SO_3H, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{15}, $SONR^{15}R^{16}$, SOR^{15}, COR^{15}, COOH, $COOR^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}COOR^{161}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$, $NR^{15}R^{16}$, y acilo;

cada R^{15}, R^{16} y R^{17} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades Y se selecciona del grupo que consiste de:

(a) -C_{1-5}alquilO-,

(b) -C_{1-5}alquilN(R^{10})-;

(c) -N(R^{10})-, y

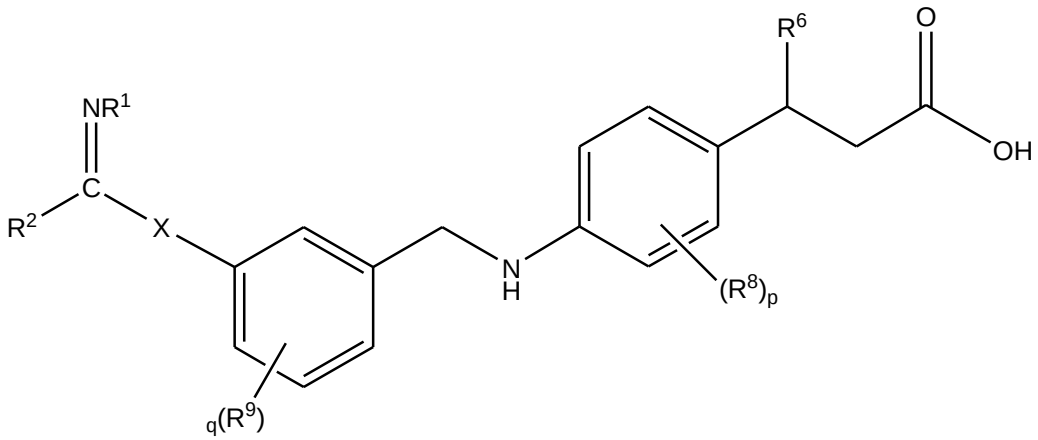
(d) -CON(R^{10})-,

en donde R^{10} es como se definió anteriormente.

En algunas modalidades Y se selecciona del grupo que consiste de –CH_2NH-, -CH_2O-, -NH-, -CONH-, -SO_2NH-, y -CH_2CH_2NH-. En algunas modalidades Y es –CH_2NH-. En algunas modalidades Y es -CH_2O-. En algunas modalidades Y es -NH-. En algunas modalidades Y es -CONH-. En algunas modalidades Y es -SO_2NH-. En algunas modalidades Y es -CH_2CH_2NH-.

En algunas modalidades Y se selecciona de –CH_2NH- y -CH_2O-.

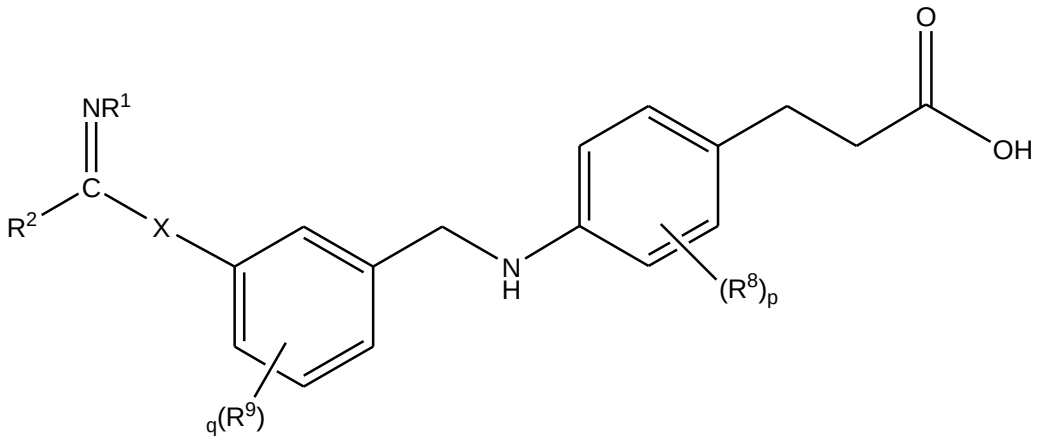
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Va) y Y es $–CH_2NH-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VI).



Fórmula (VI)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

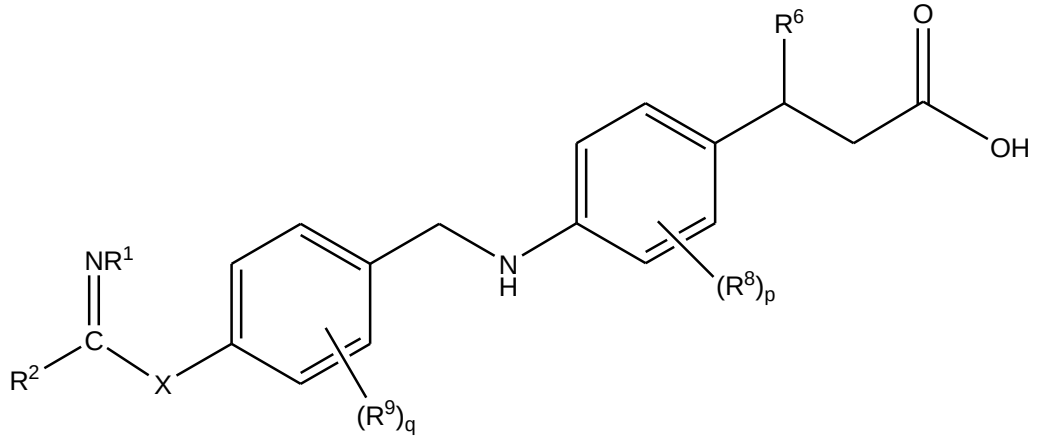
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Va) y Y es $-CH_2NH-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIa).



Fórmula (VIa)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

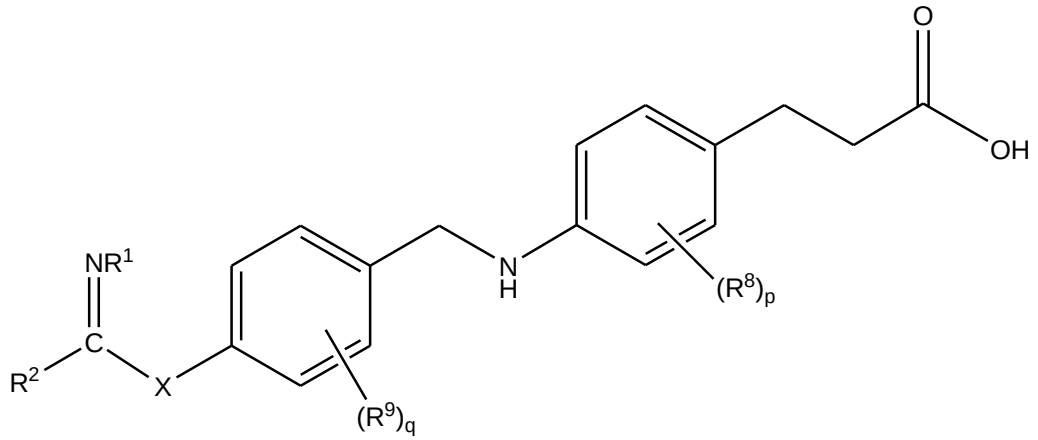
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb) y Y es $–CH_2NH-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIb).



Fórmula (VIb)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

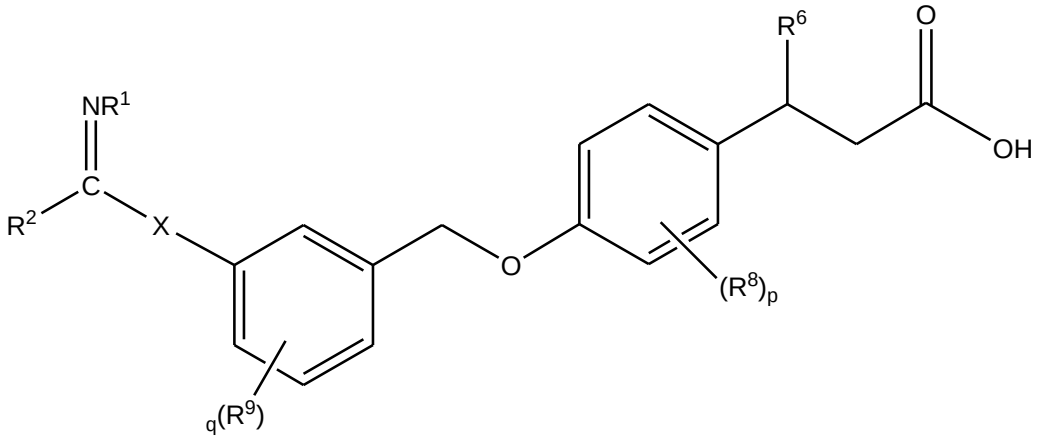
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb) y Y es $-CH_2NH-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIc).



Fórmula (VIc)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

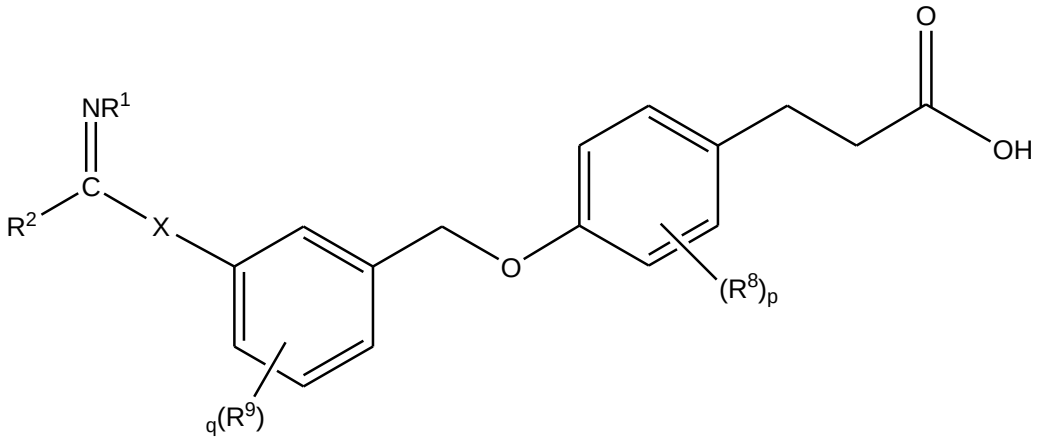
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Va) y Y es $–CH_2O-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VId).



Fórmula (VId)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

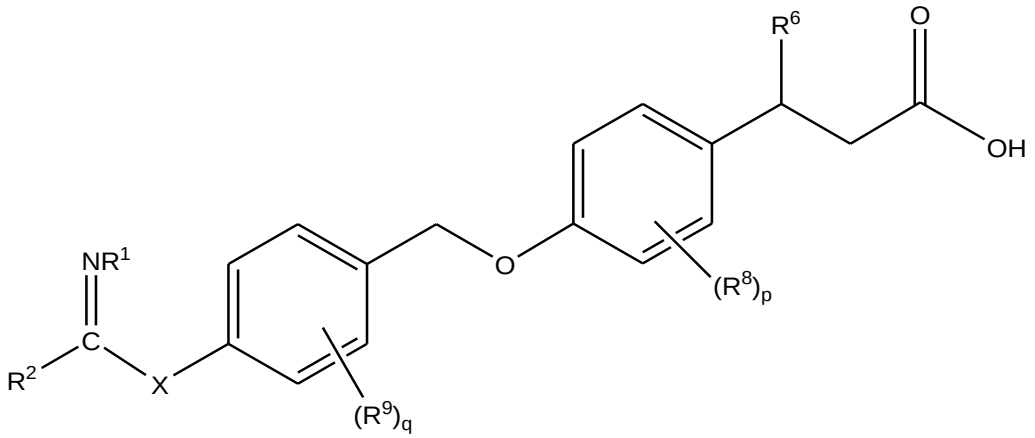
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de cada R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Va) y Y es $-CH_2O-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIe).



Fórmula (VIe)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

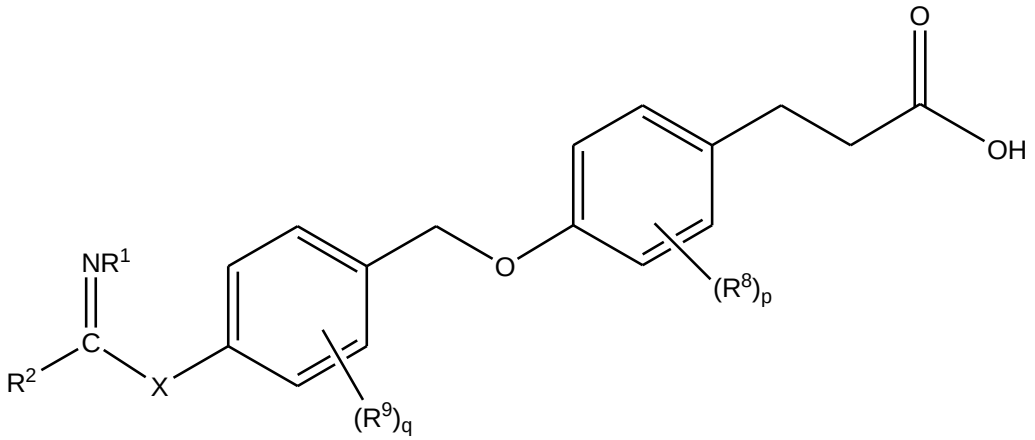
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb) y Y es $–CH_2O-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIf).



Fórmula (VIf)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb) y Y es $–CH_2O-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIg)



Fórmula (VIg)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, p, y X, son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades X se selecciona del grupo que consiste de:

(a) un enlace
(b) -O-
(c) -S-
(d) -S(=O)-
(e) $-S(=O)_2-$
(f) $-N(R^{18})-$,
(g) $C(R^{18})_2-$
(h) $-C(=R^{19})$
(i) $-OC_{1-5}$alquilo-,
(j) $-C_{1-5}$alquilO-,
(k) $-C_{1-5}$alquilOC_{1-5}alquilo,
(l) $-N(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,
(m) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})-$;
(n) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,
(o) $-N(R^{18})CO-$,
(p) $-N(R^{18})COC_{1-5}$alquilo-,
(q) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})CO-$,
(r) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})COC_{1-5}$alquilo-,
(s) $-CON(R^{18})-$,
(t) $-C_{1-5}$alquil$CON(R^{18})-$,
(u) $-CON(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,
(v) $-C_{1-5}$alquil$CON(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,
(w) $-SO_2N(R^{18})-$
(x) $-N(R^{18})SO_2-$
(y) $-C_{1-5}$alquilo-

en donde cada una de las porciones alquilo puede ser opcionalmente sustituida,

en donde R^{18} se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde R^{19} se selecciona del grupo que consiste de: O, S, NR^{20} y $C(R^{21}\,R^{22})$;

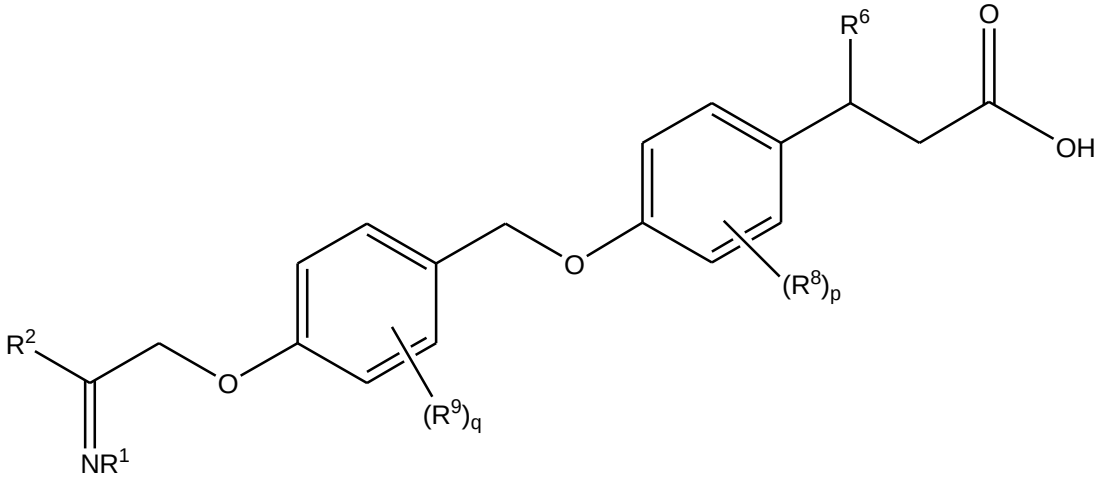
en donde cada R^{20} se selecciona del grupo que consiste de H, OR^{23}, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{21} y R^{22} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_1heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^{24}, SO_3H, $SO_2NR^{24}R^{25}$, SO_2R^{24}, $SONR^{24}R^{25}$, SOR^{24}, COR^{24}, COOH, $COOR^{24}$, $CONR^{24}R^{25}$, $NR^{24}COR^{25}$, $NR^{24}COOR^{25}$, $NR^{24}SO_2R^{25}$, $NR^{24}CONR^{24}R^{25}$, $NR^{24}R^{25}$, y acilo;

cada R^{23}, R^{24} y R^{25} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades X se selecciona del grupo que consiste de un enlace, O y CH_2O. En algunas modalidades X es un enlace. En algunas modalidades X es O. En algunas modalidades X es CH_2O.

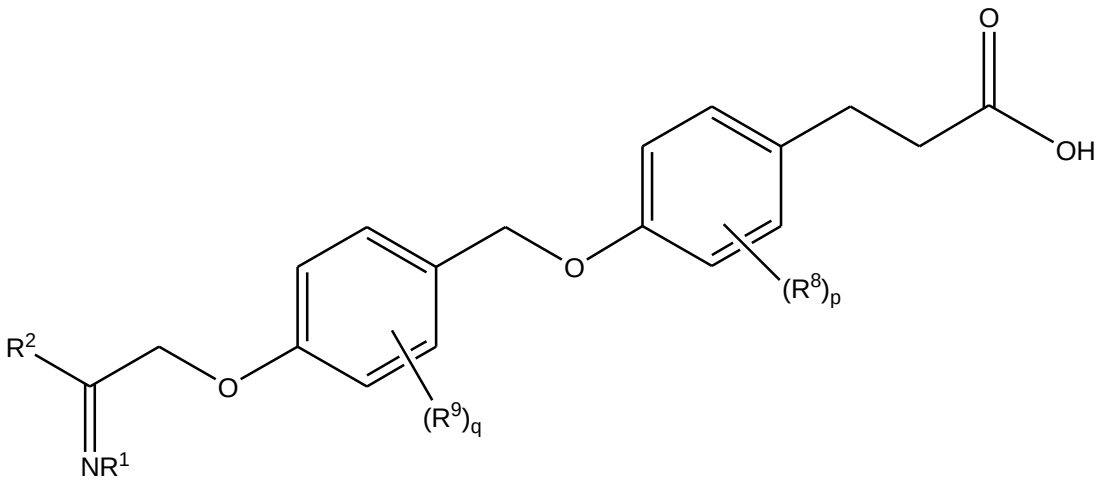
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb), X es CH_2O y Y es $–CH_2O-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIIf)



Fórmula (VIIf)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^6, R^8, R^9, q, y p son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb), X es $-CH_2O-$ y Y es $–CH_2O-$. Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (VIIg).



Fórmula (VIIg)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^2, R^8, R^9, q, y p, son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades R^1 es OR^7. En algunas modalidades R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades R^7 es C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades R^7 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

En algunas modalidades R^7 es un grupo heteroalquilo C_2-C_{12}opcionalmente sustituido. En algunas modalidades el grupo heteroalquilo C_2-C_{12} se selecciona del grupo que consiste de hidroxiC_1-C_6alquilo, C_1-C_6alquiloxiC_1-C_6alquilo, aminoC_1-C_6alquilo, C_1-C_6alquilaminoC_1-C_6alquilo, y di(C_1-C_6alquil)aminoC_1-C_6alquilo. Los ejemplos de valores posibles de R^2 como C_2-C_{12}heteroalquio incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, metoximatilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5 aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutil y 5-dietilaminopentilo.

En algunas modalidades R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, metoxi; difluorometoxi; trifluorometiloxi; etoxi; 2-ciclopropil-etoxi; 2,2,2-triflouro-etoxi; 2-(N,N-dimetil amino) etoxi; isopropoxi; ciclopropiloxi; y 2-propiniloxi.

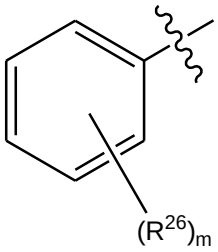
En algunas modalidades R^2 es H o se selecciona del grupo que consiste de C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades R^2 es un grupo heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades el grupo heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido es un grupo heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades el grupo heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido es un grupo heteroarilo bicíclico.

En algunas modalidades R^2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos de este tipo incluyen 2-furano; 3-furano; 2-tiofeno; 3-tiofeno; 1-pirrol; 2-pirrol; 3-pirrol; 2-oxazol; 4-oxazol; 5-oxazol, 2-tiazol; 4-tiazol; 5-tiazol 1-imidazol; 2-imidazol; 4-imidazol; 5-imidazol; 1-pirazol; 3-pirazol; 4-pirazol; 5-pirazol; 3-isoxazol; 4-isoxazol; 5-isoxazol; 3-isotiazol; 4-isotiazol; 5-isotiazol; 4-(1,2,3-oxadiazol); 5-(1,2,3-oxadiazol); 3-(1,2,4-oxadiazol); 5-(1,2,4-oxadiazol); 1-(1,2,3-triazol); 4-(1,2,3-triazol); 5-(1,2,3-triazol); 1-(1,2,4-triazol); 3-(1,2,4-triazol); 5-(1,2,4-triazol); 3-(1,2,4-tiadiazol); 5-(1,2,4-tiadiazol); 2-(1,3,4-tiadiazol), 1-tetrazol y 5-tetrazol.

En algunas modalidades R^2 es un grupo arilo C_6-C_{18}opcionalmente sustituido. En una modalidad R^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes pueden estar localizados en cualquier posición substituible alrededor del anillo de arilo disponible para la sustitución como resultará claro para los expertos. Los ejemplos de compuestos fenilo opcionalmente sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-fenil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-t-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, y 3,4-metilenodioxi-fenilo.

En algunas modalidades R^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IIX):

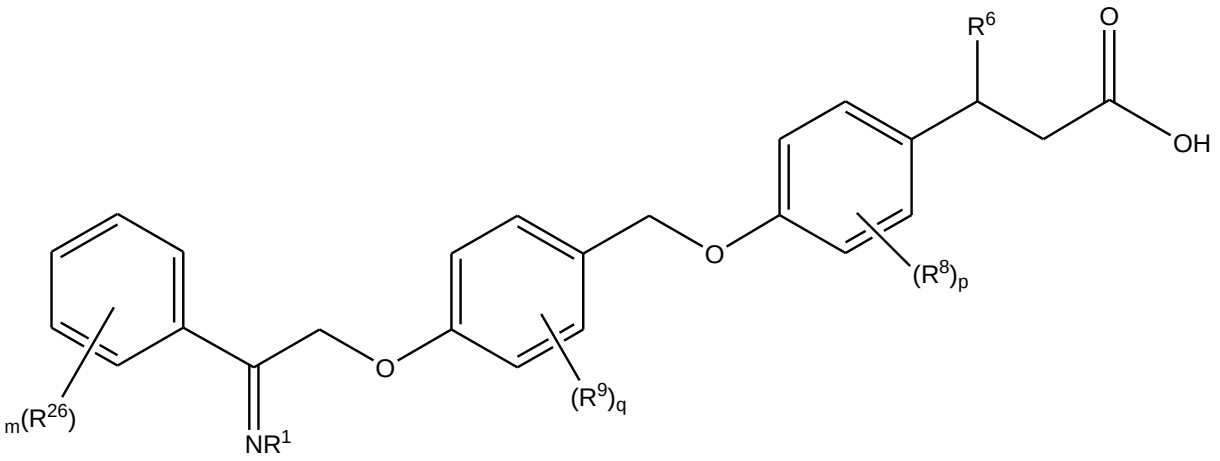


Fórmula (IIX)

en donde cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^7, SO_3H, $SO_2NR^7R^7$, SO_2R^7, $SONR^7R^7$, SOR^7, COR^7, COOH, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NR^7COR^7, NR^7COOR^7, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7CONR^7R^7$, NR^7R^7, y acilo; y

m es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

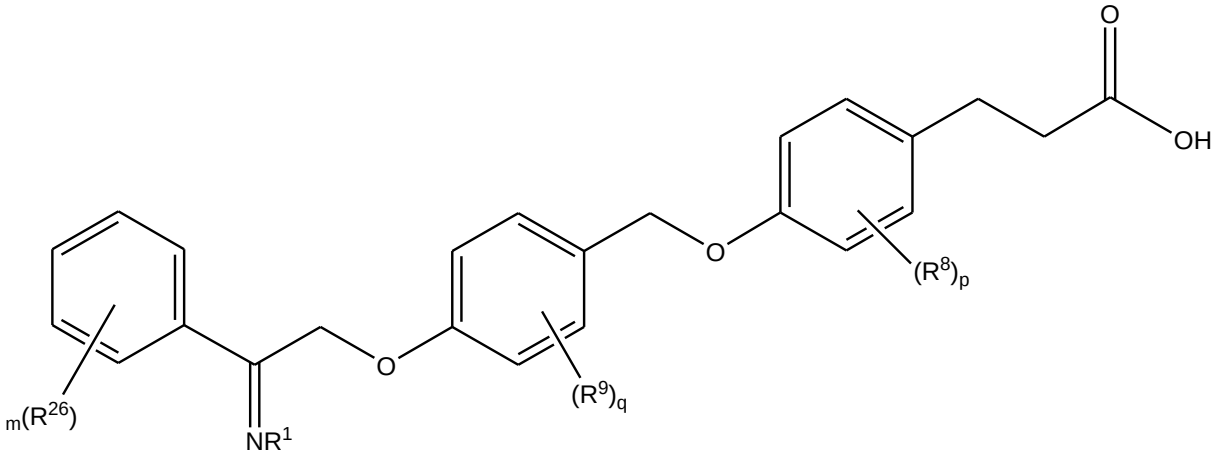
En algunas modalidades L es CO_2H, r es 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb), X es CH_2O-, Y es $–CH_2O-$ y R^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IIX): Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (IIXf).



Fórmula (IIXf)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^6, R^8, R^9, R^{26}, m, q, y p son como se definieron anteriormente.

En algunas modalidades L es CO_2H, r is 1, Z es $–(CR^5R^6)-$ y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es H, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IV), el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (Vb), X es CH_2O-, Y es $–CH_2O-$ y R^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la Fórmula (IIX): Esto proporciona los compuestos de la Fórmula (IIXg).



Fórmula (IIXg)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R^1, R^8, R^9, R^{26}, m, q, y p, son como se definieron anteriormente.

Como resultado de la presencia de enlace doble oximino los compuestos de la invención pueden existir como el isómero geométrico E o Z. En algunas modalidades los compuestos están en la forma geométrica E. En algunas modalidades los isómeros están en la forma geométrica Z.

Muchos si no todas las variables discutidas anteriormente pueden ser opcionalmente sustituidas. Si la variable es opcionalmente sustituida entonces en algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NR^a)NR^bR^c$, NR^aR^b, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$, $NR^aSO_2R^b$,$-SR^a$, $SO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $OC(=O)NR^aR^b$, $OC(=O)R^a$ y acilo,

en donde R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_2-C_{12}alquenilo, C_2-C_{12}alquinilo, C_1-C_{10} heteroalquilo, C_3-C_{12}cicloalquilo, C_3-C_{12}cicloalquenilo, C_1-C_{12}heterocicloalquilo, C_1-C_{12} heterocicloalquenilo, C_6-C_{18}arilo, C_1-C_{18}heteroarilo, y acilo, o cualquiera dos o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se toman junto con los átomos a los cuales están unidos forman un sistema anular heterocíclico con 3 a 12 átomos del anillo.

En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, $-NO_2$, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxi, alcoxialquilo, benciloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-C(O)OR^a$, COOH, SH, y acilo.

En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: F, Br, Cl, =O, =S, -CN, metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2, $-NO_2$, fenoxi, hidroxi, metoxi, trifluoro-metoxi, etoxi, y metilenodioxi.

Alternativamente, dos sustituyentes opcionales en la misma porción cuando se toman juntos pueden unirse para formar un sustituyente cíclico fusionado unido a la porción que está opcionalmente sustituida. En consecuencia, el término opcionalmente sustituido incluye un anillo fundido tal como un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo.

Adicionalmente a los compuestos de la Fórmula I, las modalidades descritas se dirigen además a sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de esos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de esos metabolitos.

La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de prevención o tratamiento de una afección asociada con la función del receptor GPR40 en un mamífero, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con la función del receptor GPR40.

En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en el tratamiento de una afección asociada con la función del receptor GPR40.

En algunas modalidades la afección se selecciona del grupo que consiste de trastornos cognitivos, osteoporosis, trastornos inflamatorios, diabetes, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemiaa, dislipedemia, síndrome metabólico,

síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglicemia, cáncer y edema.

En algunas modalidades la afección es diabetes. En algunas modalidades la afección es diabetes tipo II.

Estas y otras enseñanzas de la invención se exponen en la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En esta descripción se usa una serie de términos que son conocidos por una persona experta en la materia. Sin embargo, con propósitos de claridad un grupo de términos serán definidos.

Como se usa en la presente, el término “insustituido” significa que no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa a lo largo de toda la descripción denota que el grupo puede o no ser sustituido o fusionado adicionalmente (para formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyente no hidrógeno. En ciertas modalidades los grupos sustituyentes son uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NR^a)NR^bR^c$, NR^aR^b, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$, $NR^aSO_2R^b$,$-SR^a$, $SO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $OC(=O)NR^aR^b$, $OC(=O)R^a$ y acilo,

en donde R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10} heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12} heterocicloalquenilo, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, y acilo, o cualquiera dos o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se toman junto con los átomos a los cuales están unidos forman un sistema anular heterocíclico con 3 a 12 átomos del anillo.

En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: halógeno, =O, =S, -CN, -NO_2, -CF_3, -OCF_3, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH, y acilo.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2, y CN.

En las definiciones de un número de sustituyentes más abajo se declara que “el grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente”. Se pretende que el uso del término abarque la situación donde el grupo es un enlazador entre otras dos porciones de la molécula así como donde es una porción terminal. Usando del término alquilo como un ejemplo, algunas publicaciones usarían el término “alquileno” para un grupo de puente y por lo tanto en estas otras publicaciones hay una distinción entre los términos “alquilo” (grupo terminal) y “alquileno” (grupo de puente). En la presente solicitud, no se hace distinción y la mayoría de los grupos pueden ser un grupo de puente o un grupo terminal.

"Acilo" significa un grupo R-C(=O)- en el cual el grupo R puede ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o grupo heteroarilo como se define en la presente. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

"Acilamino" significa un grupo R-C(=O)-NH- en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Alquenilo" como un grupo o parte de un grupo denota un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado preferentemente con 2-12 átomos de carbono, con mayor preferencia 2-10 átomos de carbono, con la máxima preferencia 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de enlaces dobles en la cadena normal y la orientación de cada uno es independientemente E o Z. El grupo alquenilo es preferentemente un grupo 1-alquenilo. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alqueniloxi" se refiere a un grupo alquenil-O- en el cual el alquenilo es como se define en la presente. Los grupos alqueniloxi preferidos son grupos alqueniloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Alquilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un lineal o ramificado grupo hidrocarburo alifático, preferentemente un C_1–C_{12} alquilo, con mayor preferencia un C_1-C_{10} alquilo, con la máxima preferencia C_1-C_6 a menos que se declare de cualquier otra forma. Los ejemplos de sustituyentes alquilo C_1-C_6 lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquilamino" incluye mono-alquilamino y dialquilamino, a menos que se especifique. "Mono-alquilamino" significa un grupo alquil-NH-, en el cual el alquilo es como se define en la presente. "Dialquilamino" significa un grupo $(alquil)_2N$-, en el cual cada alquilo puede ser el mismo o diferente y son cada uno como se define en la presente para alquilo. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo de la Fórmula $(alquil)_x(H)_yNC(=O)$- en el cual el alquilo es como se define en la presente, X es 1 ó 2, y la suma de X+Y =2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

"Alquiloxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el alquilo es como se define en la presente. Preferentemente el alquiloxi es un C_1-C_6alquiloxi. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquiloxialquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-alquil- en el cual las porciones alquiloxi y alquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Alquiloxiarilo" se refiere a un grupo alquiloxi-aril- en el cual las porciones alquiloxi y arilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo arilo.

"Alquiloxicarbonilo" se refiere a un grupo alquil-O-C(=O)- en el cual el alquilo es como se define en la presente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1- C_6. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

"Alquiloxicicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-cicloalquil- en el cual las porciones alquiloxi y cicloalquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo cicloalquilo.

"Alquiloxiheteroarilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heteroarilo en el cual las porciones alquiloxi y heteroarilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroarilo.

"Alquiloxiheterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heterocicloalquilo en el cual las porciones alquiloxi y heterocicloalquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo heterocicloalquilo.

"Alquilsulfinilo" significa un grupo alquil-S-(=O)- en el cual el alquilo es como se define en la presente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1- C_6. Los grupos alquilsulfinilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo y etilsulfinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquil-$S(=O)_2$- en el cual el alquilo es como se definió anteriormente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

"Alquinilo" como un grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado preferentemente con 2-12 átomos de carbono, con mayor preferencia 2-10 átomos de carbono, con mayor preferencia 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquiniloxi" se refiere a un grupoalquinil-O- en el cual el alquinilo es como se define en la presente. Los grupos alquiniloxi preferidos son grupos alquiniloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Aminoalquilo" significa un grupo NH_2-alquil- en el cual el grupo alquilo es como se define en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Aminosulfonilo" significa un grupo NH_2-$S(=O)_2$-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

"Arilo" como un grupo o parte de un grupo denota (i) un carbociclo aromático monocíclico, o policíclico fusionado, opcionalmente sustituido (estructura anular con átomos del anillo que son todos carbono) preferentemente con 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupo arilo incluyen fenilo, naftilo, y similares; (ii) una porción carbocíclica bicíclica aromática parcialmente saturada opcionalmente sustituida en la cual un grupo fenilo y un C_{5-7} cicloalquilo o C_{5-7} cicloalquenilo se fusionan juntos para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Típicamente un grupo arilo es un grupo arilo C_6-C_{18}.

"Arilalquenilo" significa un grupo aril-alquenil- en el cual el arilo y alquenilo son como se definen en la presente. Los grupos arilalquenilo ilustrativos incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el cual las porciones arilo y alquilo son como se definen en la presente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen una porción alquilo C_{1-5}. Los grupos arilalquilo ilustrativos incluyen bencilo, fenetilo, 1-naftalenometil y 2-naftalenometilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

“Arilalquiloxi" se refiere a un grupo aril-alquil-O- en el cual el alquilo y arilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Arilamino" incluye mono-arilamino y di-arilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino significa un grupo de la Fórmula arilNH-, en el cual arilo es como se define en la presente. Di-arilamino significa un grupo de la Fórmula $(aril)_2N$- donde cada arilo puede ser igual o diferente y son cada uno como se define en la presente para el arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Arilheteroalquilo" significa un grupo aril-heteroalquil- en el cual las porciones arilo y heteroalquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un

grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Ariloxi" se refiere a un grupo aril–O- en el cual el arilo es como se define en la presente. Preferentemente el ariloxi es un ariloxi C_6-C_{18}, con mayor preferencia un ariloxi C_6-C_{10}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-$S(=O)_2$- en el cual el grupo arilo es como se define en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

Un “enlace” es un enlace entre átomos en un compuesto o molécula. El enlace puede ser un enlace sencillo, un enlace doble, o un enlace triple.

"Cicloalquenilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y preferentemente tiene de 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos cicloalquenilo monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. Un grupo cicloalquenilo típicamente es un grupo alquenilo C_3-C_{12}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o fusionado o espiro policíclico, saturado preferentemente que contiene de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique de cualquier otra forma. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. Un grupo cicloalquilo típicamente es un grupo alquilo C_3-C_{12}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo en el cual las porciones cicloalquilo y alquilo son como se definen en la presente. Los grupos monocicloalquilalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Cicloalquilalquenilo" significa un grupo cicloalquil-alquenilo en el cual las porciones cicloalquilo y alquenilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Cicloalquilheteroalquilo" significa un grupo cicloalquil-heteroalquil- en el cual las porciones cicloalquilo y heteroalquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Cicloalquiloxi" se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el cual cicloalquilo es como se define en la presente. Preferentemente el cicloalquiloxi es un C_1-C_6cicloalquiloxi. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Cicloalqueniloxi" se refiere a un grupo cicloalquenil-O- en el cual el cicloalquenilo es como se define en la presente. Preferentemente el cicloalqueniloxi es un C_1-C_6cicloalqueniloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo haloalquilo típicamente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$ en donde cada X es independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I. En los grupos de este tipo n es típicamente de 1 a 10, con mayor preferencia de 1 a 6, con la máxima preferencia 1 a 3. m es típicamente 1 a 6, con mayor preferencia 1 a 3. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

“Haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo como se define en la presente en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I.

“Haloalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo como se define en la presente en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I.

"Halógeno" representa al cloro, flúor, bromo o yodo.

“Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada preferentemente con 2 a 12 carbonos, con mayor preferencia 2 a 6 carbonos en la cadena, en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son cada uno independientemente reemplazados por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR’ donde R’ se selecciona del grupo que consiste de H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18} arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18} heteroarilo. Los heteroalquilos ilustrativos incluyen alquil éteres, alquil aminas secundarias y terciarias, amidas, alquil sulfuros, y similares. Los ejemplos de heteroalquilo además incluyen hidroxiC_1-C_6alquilo, C_1-C_6alquiloxiC_1-C_6alquilo, aminoC_1-C_6alquilo, C_1-C_6alquilaminoC_1-C_6alquilo, y di(C_1-C_6alquil)aminoC_1-C_6alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heteroalquiloxi" se refiere a un grupo heteroalquil-O- en el cual heteroalquilo es como se define en la presente. Preferentemente el heteroalquiloxi es un C_2-C_6heteroalquiloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

"Heteroarilo" solo o parte de un grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) con uno o más heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático con el resto de los átomos del anillo siendo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinnolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, u 8- quinolilo, 1-, 3-, 4-, o 5- isoquinolinil 1-, 2-, o 3- indolilo, y 2-, o 3-tienilo. Un grupo heteroarilo es típicamente un grupo heteroarilo C_1-C_{18}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo en el cual las porciones heteroarilo y alquilo son como se definen en la presente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen una porción alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo ilustrativos incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Heteroarilalquenilo" significa un grupo heteroaril-alquenilo en el cual las porciones heteroarilo y alquenilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Heteroarilheteroalquilo" significa un grupo heteroaril-heteroalquilo en el cual las porciones heteroarilo y heteroalquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- en el cual el heteroarilo es como se define en la presente. Preferentemente el heteroariloxi es un C_1-C_{18}heteroariloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Heterocíclico” se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, azufre y oxígeno como el átomo del anillo. Los ejemplos de porcions heterocíclicas incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo.

"Heterocicloalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se define en la presente pero que contiene al menos un doble enlace. Un grupo heterocicloalquenilo típicamente es un grupo heterocicloalquenilo C_2-C_{12}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo es preferentemente de 3 a 10 miembros, con mayor preferencia 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo,

piperazilo, tetrahidropiranilo, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, y 1,4-oxatiapano. Un grupo heterocicloalquilo típicamente es un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en el cual las porciones heterocicloalquilo y alquilo son como se definen en la presente. Los grupos heterocicloalquilalquilo ilustrativos incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil) metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Heterocicloalquilalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquenilo en el cual las porciones heterocicloalquilo y alquenilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Heterocicloalquilheteroalquilo" significa un grupo heterocicloalquil-heteroalquilo en el cual las porciones heterocicloalquilo y heteroalquilo son como se definen en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo heterocicloalquil-O- en el cual el heterocicloalquilo es como se define en la presente. Preferentemente el heterocicloalquiloxi es un C_1-C_6heterocicloalquiloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Heterocicloalqueniloxi" se refiere a un grupo heterocicloalquenil-O- en el cual heterocicloalquenilo es como se define en la presente. Preferentemente el heterocicloalqueniloxi es un C_1-C_6 heterocicloalqueniloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo OH. Un grupo hidroxialquilo típicamente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$. En los grupos de este tipo n es típicamente de 1 a

10, con mayor preferencia de 1 a 6, con la máxima preferencia 1 a 3. X es típicamente 1 a 6, con mayor preferencia 1 a 3.

"Sulfinilo" significa un grupo R-S(=O)- en el cual el grupo R puede ser grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

"Sulfinilamino" significa un grupo R-S(=O)-NH- en el cual el grupo R puede ser grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Sulfonilo" significa un grupo $R\text{-}S(=O)_2\text{-}$ en el cual el grupo R puede ser grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en la presente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

"Sulfonilamino" significa un grupo $R\text{-}S(=O)_2\text{-}NH\text{-}$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, este está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

Se entiende que en la familia de compuestos de la Fórmula (I) están incluidas las formas isoméricas que incluyen diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, e isómeros geométricos en isómero configuracional "E" o "Z" o una mezcla de isómero E y Z. Se entiende además que algunas formas isoméricas tales como diastereómeros, enantiómeros, e isómero geométricos pueden separarse por métodos físicos y/o químicos y por aquellos con experiencia en la materia. Para esos compuestos donde existe la posibilidad de isomerismo geométrico el Solicitante diseñó el isómero del compuesto que se piensa que sea aunque se apreciará que el otro isómero puede ser la asignación estructural correcta.

Algunos de los compuestos de las modalidades descritas pueden existir como estereoisómeros sencillos, racematos, y/o mezclas de enantiómeros y /o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros sencillos, racematos, y/o mezclas de los mismos, pretenden estar dentro del alcance de la materia sujeto descrita y reivindicada.

Además, la Fórmula (I) pretende cubrir, donde sea aplicable, las formas solvatadas así como no solvatadas de los compuestos. Así, cada fórmula incluye los compuestos que tiene la estructura indicada, que incluyen las formas hidratadas así como las no hidratadas.

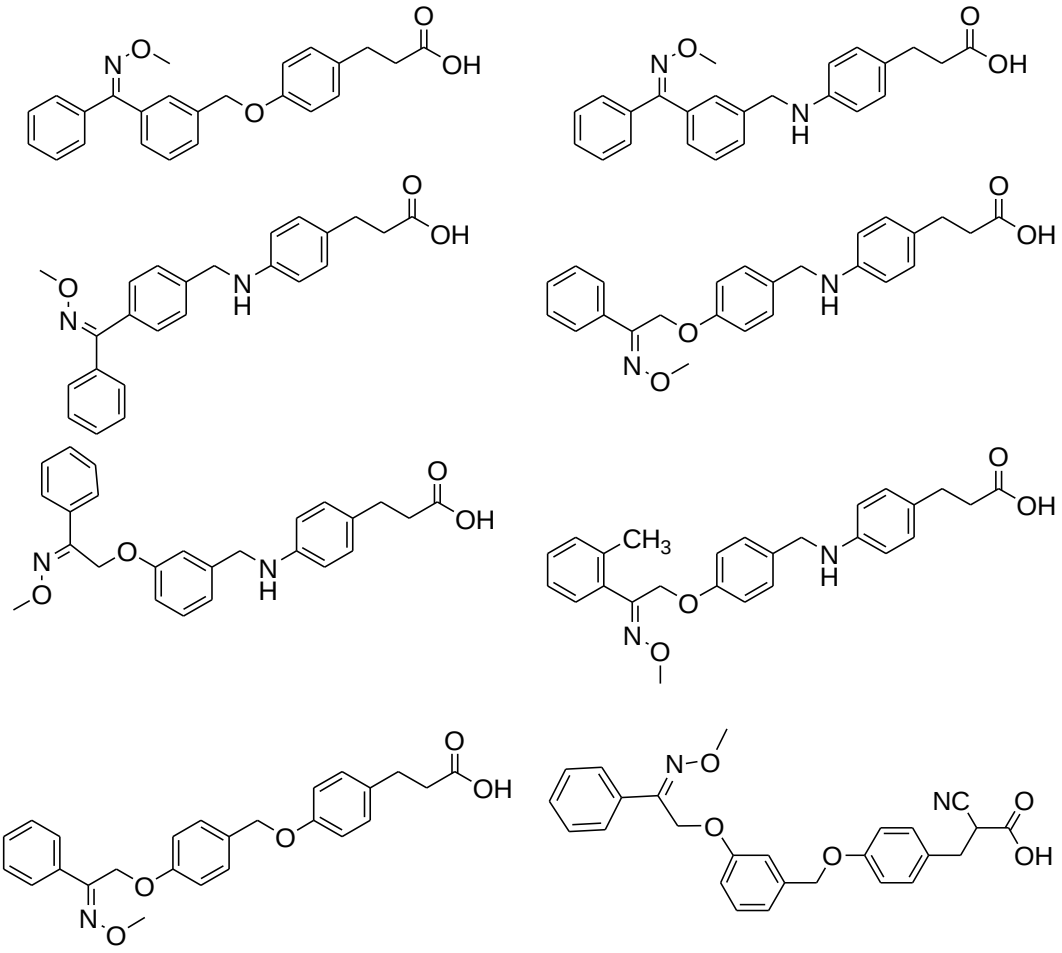
El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que mantienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluye sales de adición ácidas y sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácidas adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados pueden ser seleccionados de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifático, aromático, heterocíclico carboxílico y sulfónico, los ejemplos de estos son fórmico, acético, propanoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilo sulfónico, aril sulfónico. Información adicional de sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19na Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que son sólidos, se entiende aquellos con experiencia en la materia que los compuestos, agentes y sales de la invención puden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, las que se pretenden estén dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

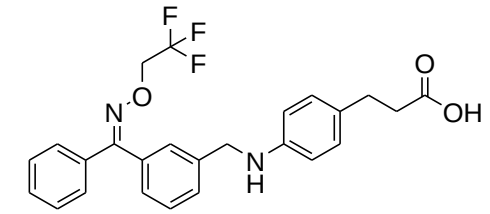
"Profármaco" significa un compuesto que se somete a la conversión en un compuesto de la Fórmula (I) dentro de un sistema biológico, usualmente por medios metabólicos (p. ej. por hidrólisis, reducción u oxidación). Por ejemplo, un profármaco éster de un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* a la molécula parental. Los esteres adecuados de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo un profármaco éster de un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* a la molécula parental. (Los ejemplos de profármacos de éster son los descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987). Igualmente, un profármaco acilo de un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo amino puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* a la molécula parental (Muchos ejemplos de profármacos para

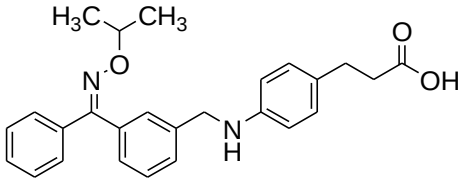
estos y otros y grupos funcionales, que incluyen aminas, se describen en Prodrugs: Challenges y Rewards (Parts 1 y 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag y J Tilley; Springer, 2007).

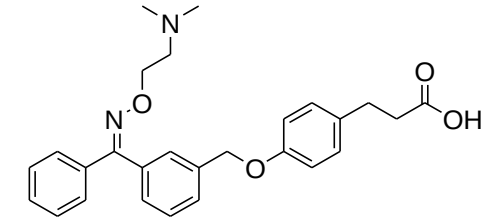
El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para dar resultados beneficiosos o clínicos deseados. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones. Una cantidad efectiva es típicamente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, enlentecer o retrasar la progresión del estado de enfermedad.

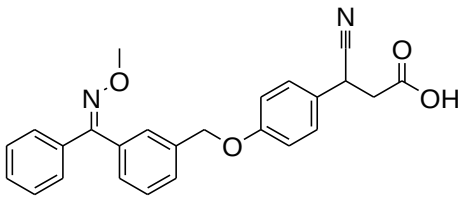
Los compuestos específicos de la invención incluyen los siguientes:

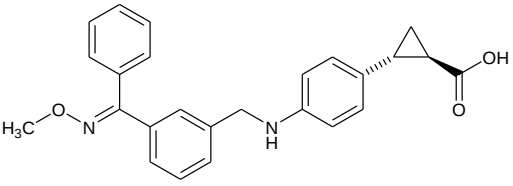


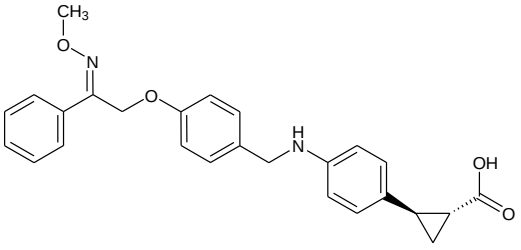


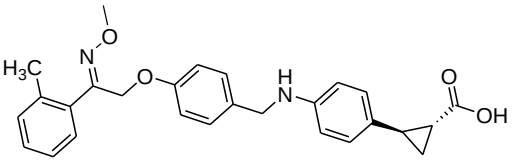


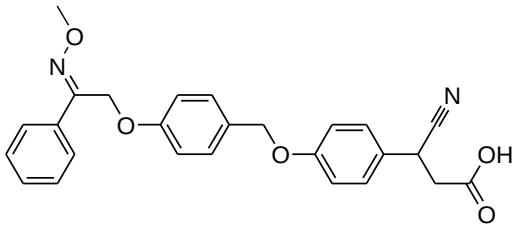


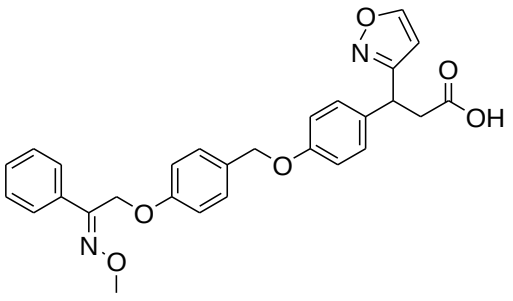


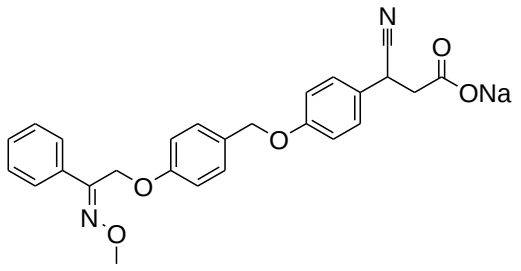


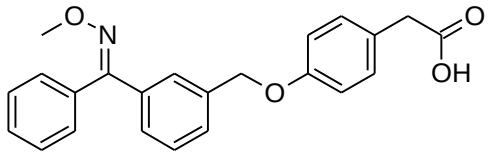


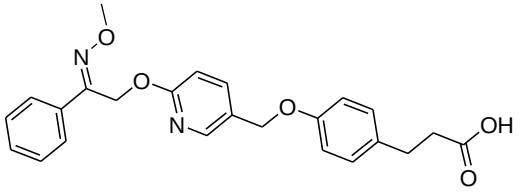


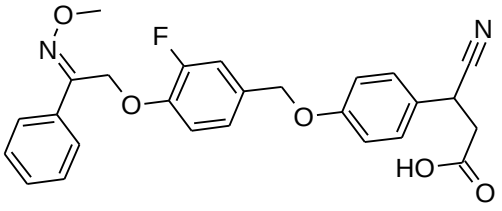


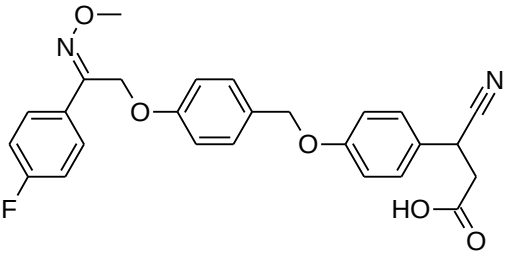


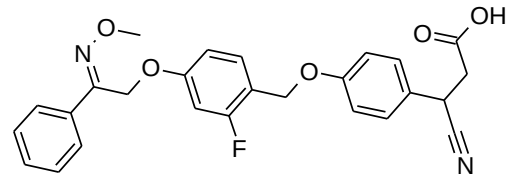


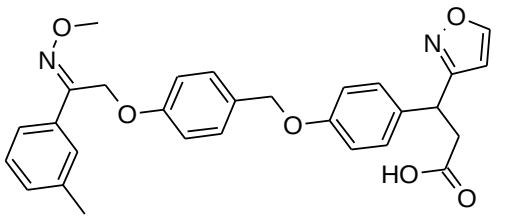


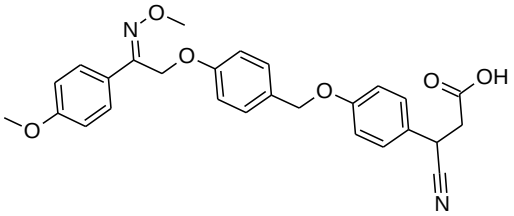


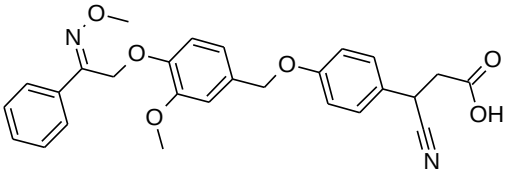


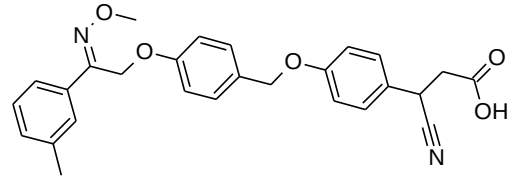


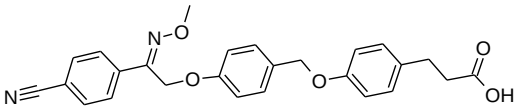


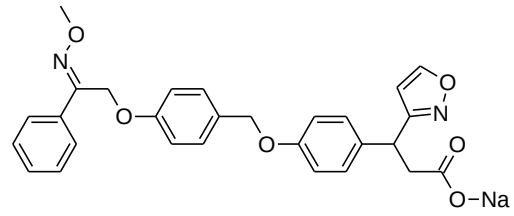


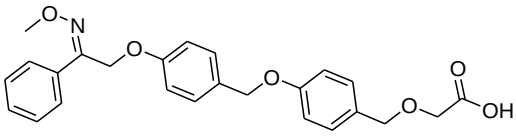


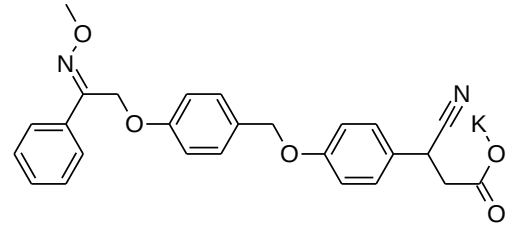


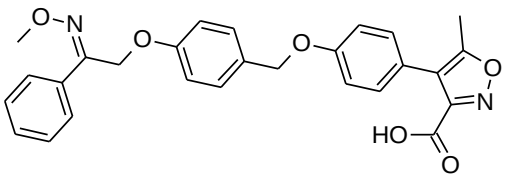


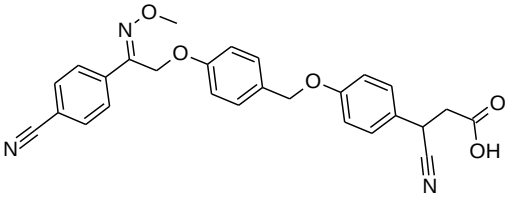


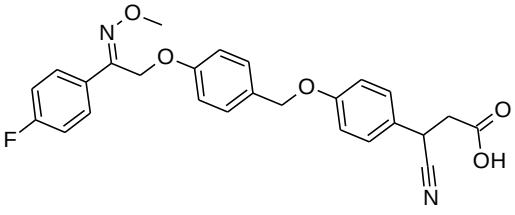


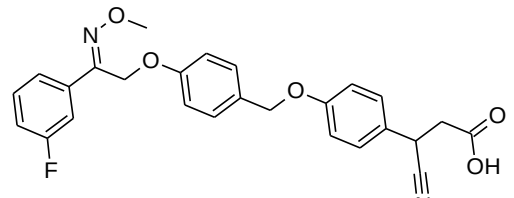


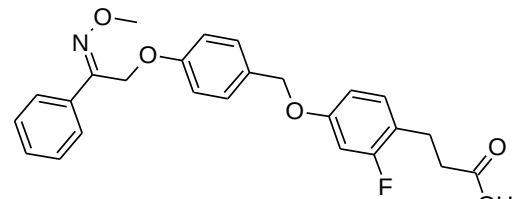


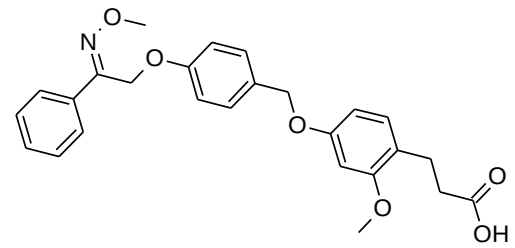


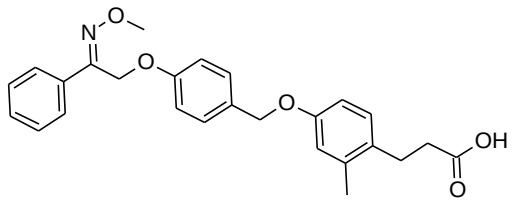


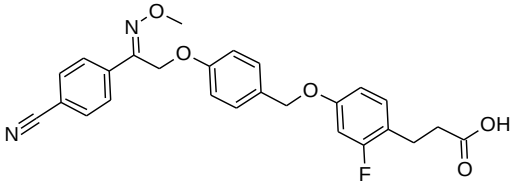


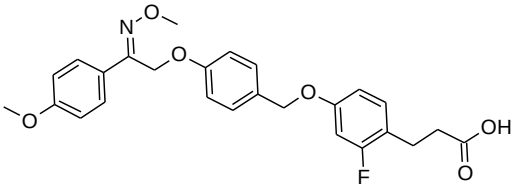


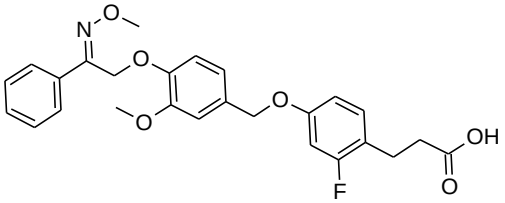


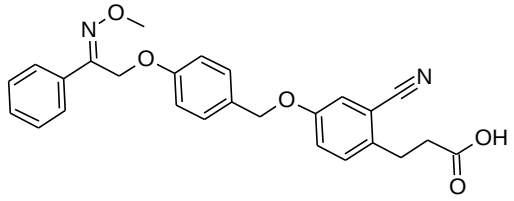


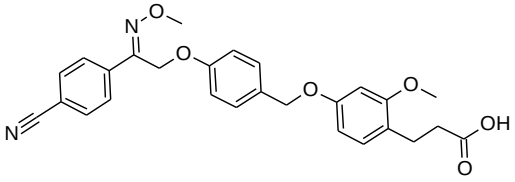


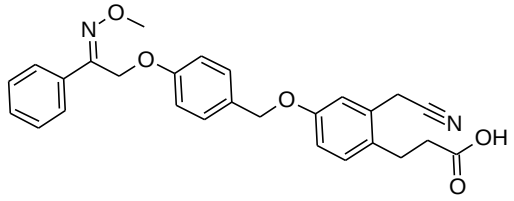


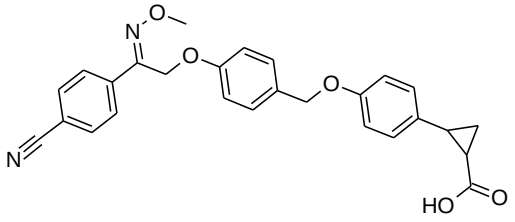


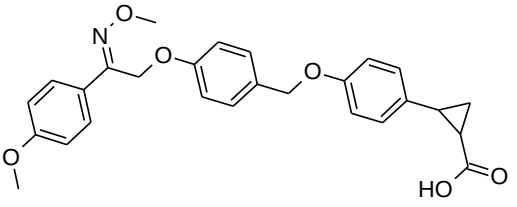


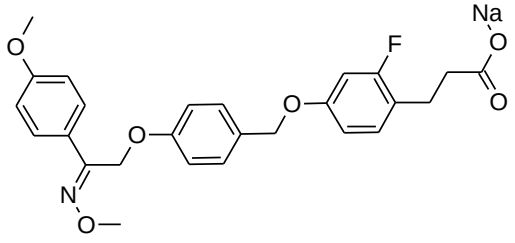


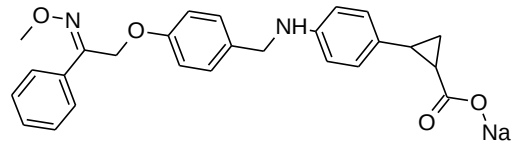


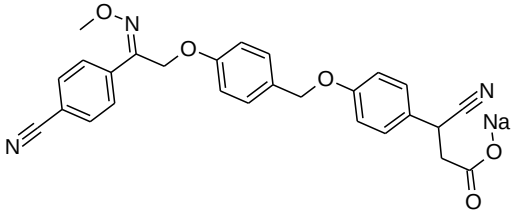


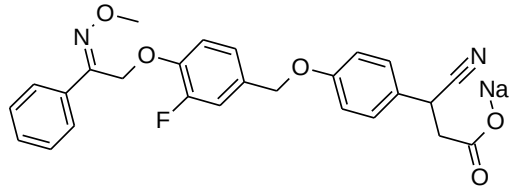


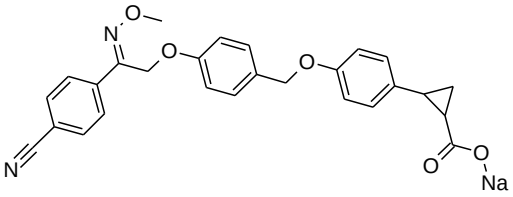


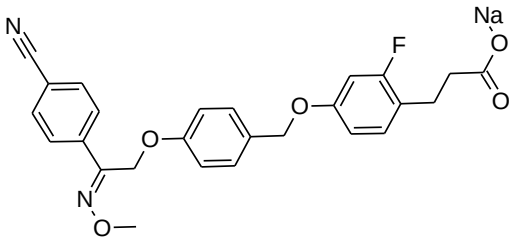


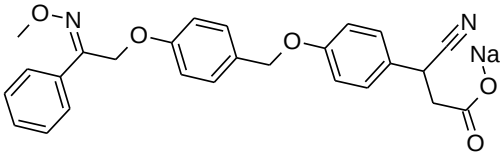


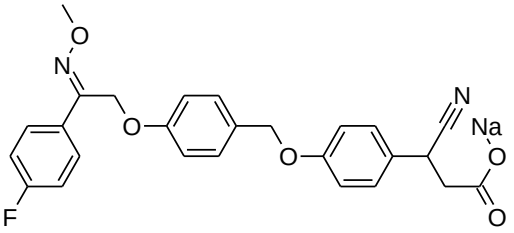


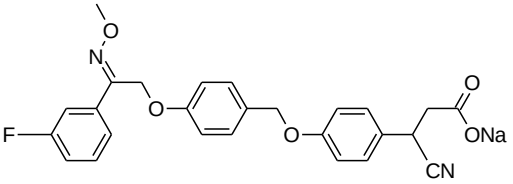


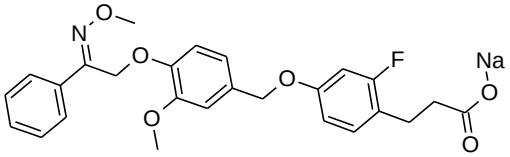


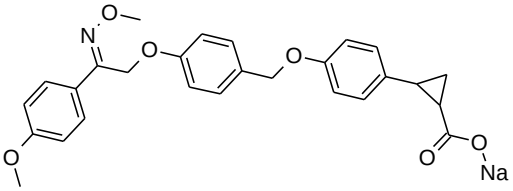


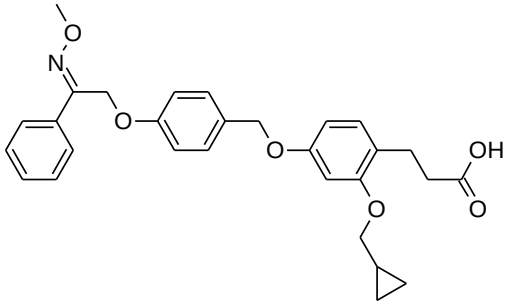


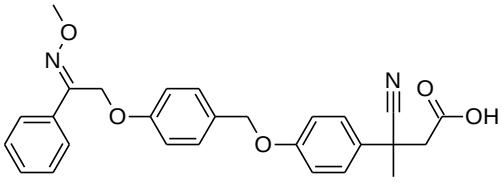


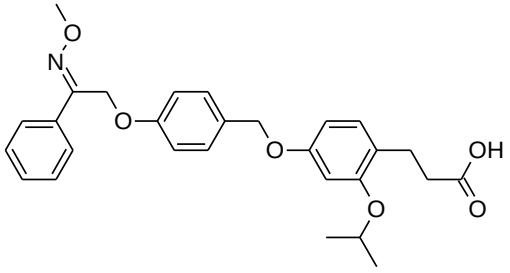


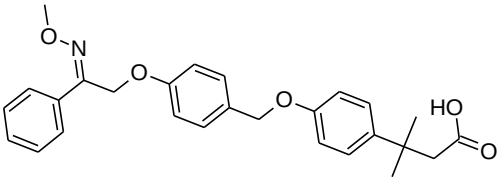


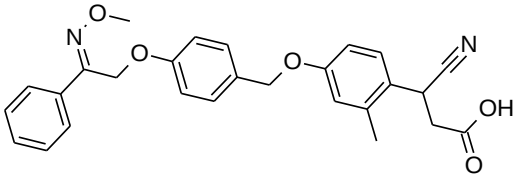


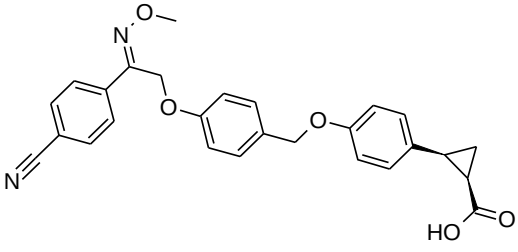


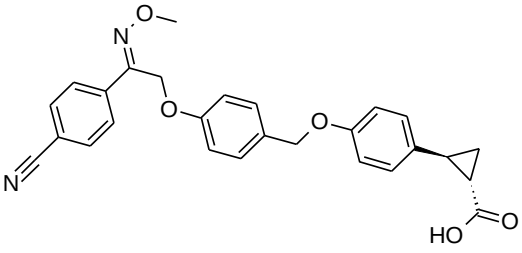


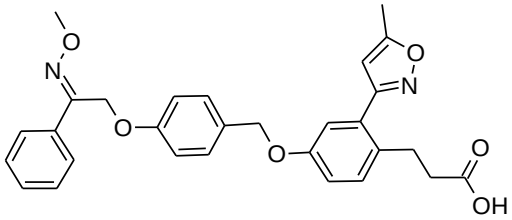


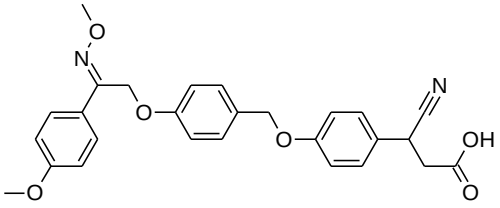


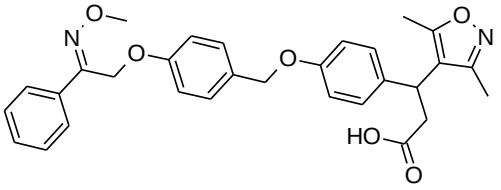


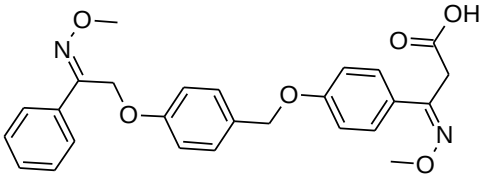


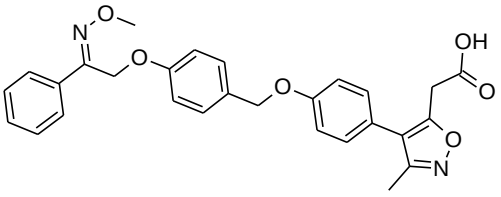


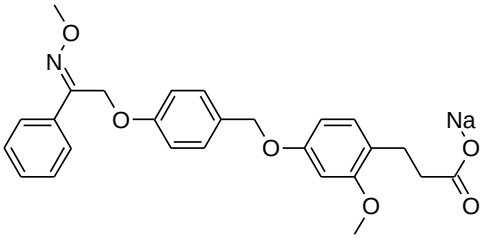


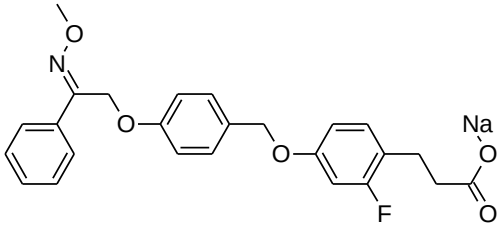


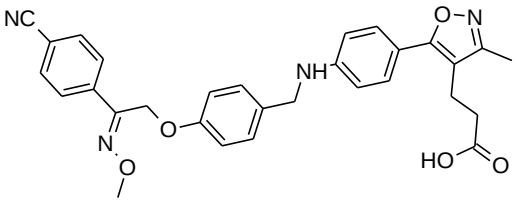


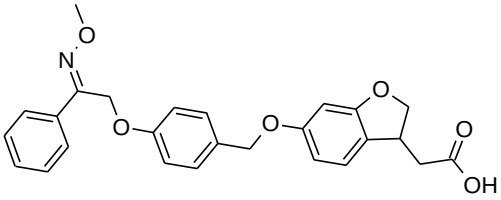


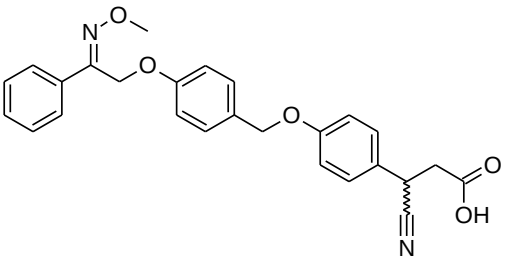


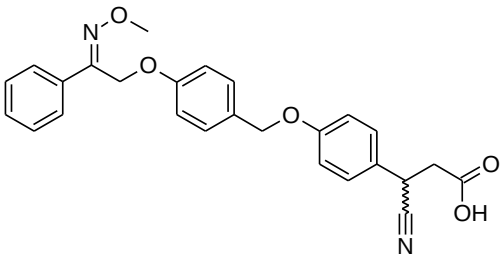


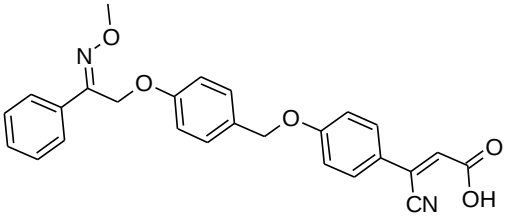


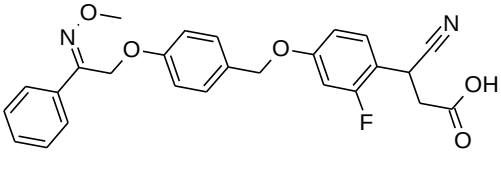


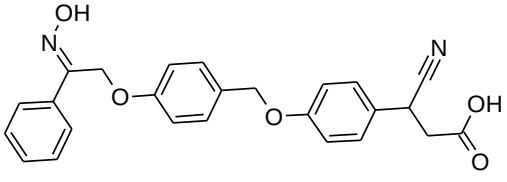


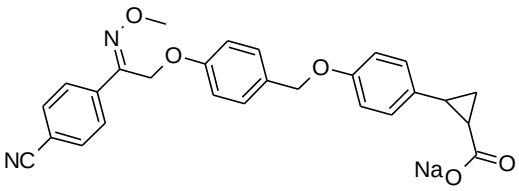
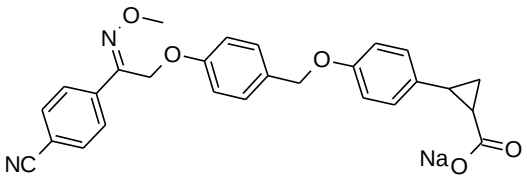
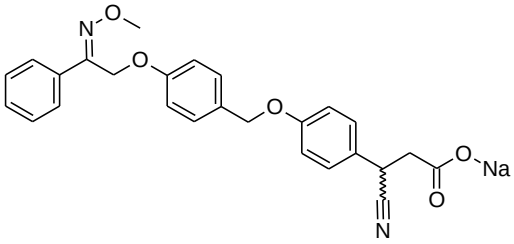
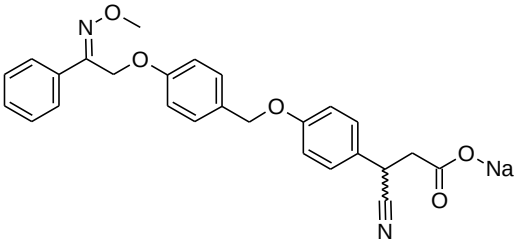
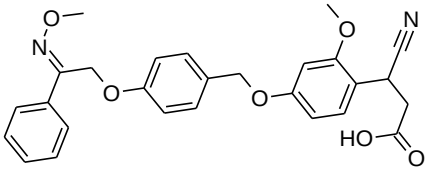
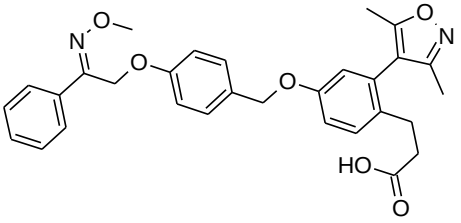
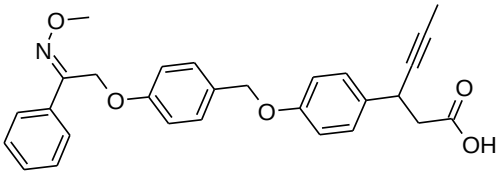
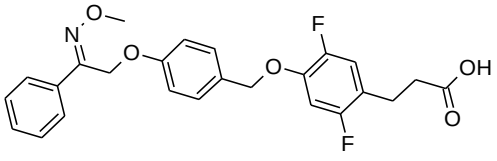
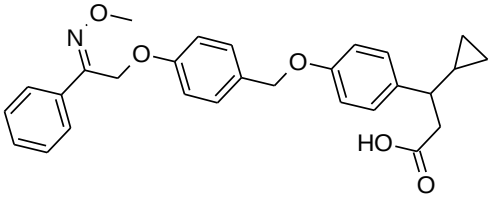
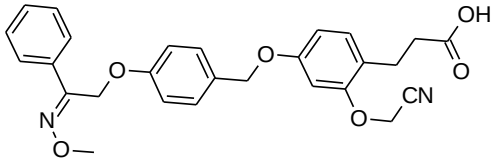
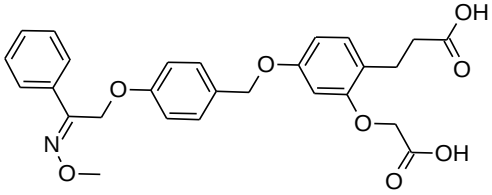
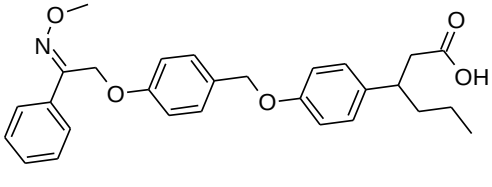
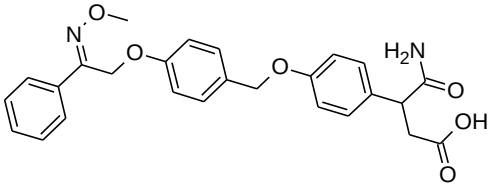


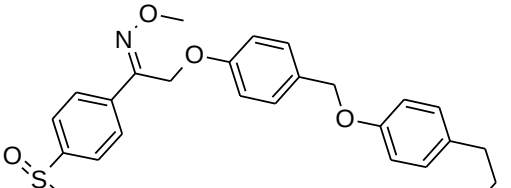
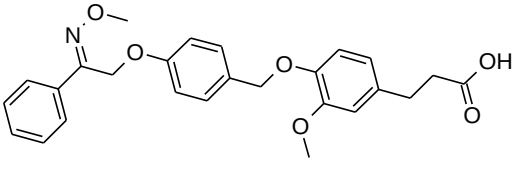


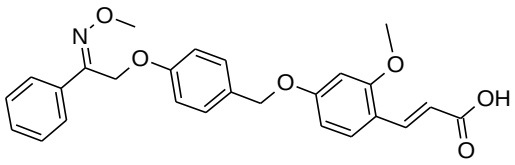


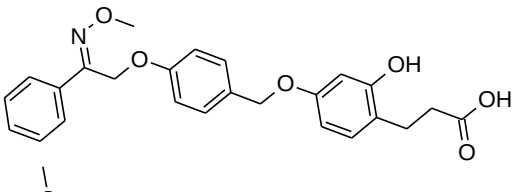


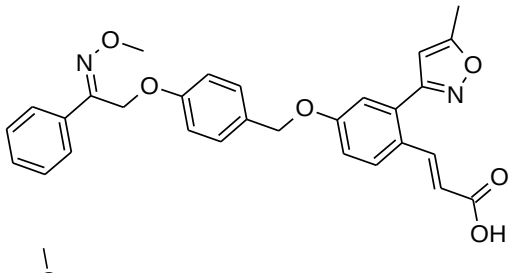


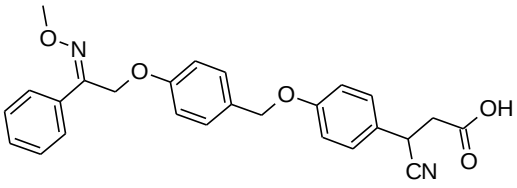














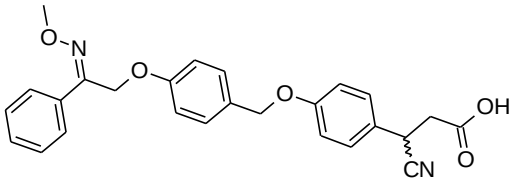



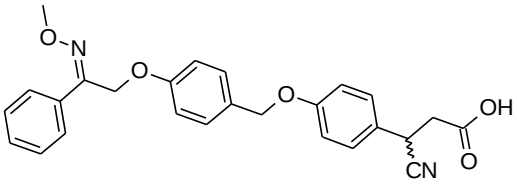


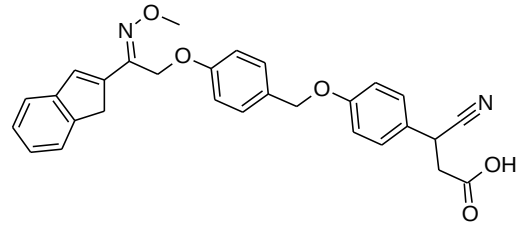


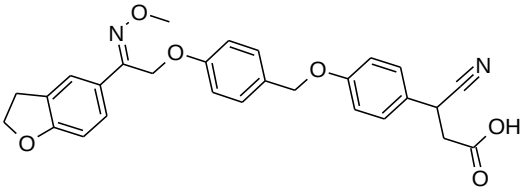


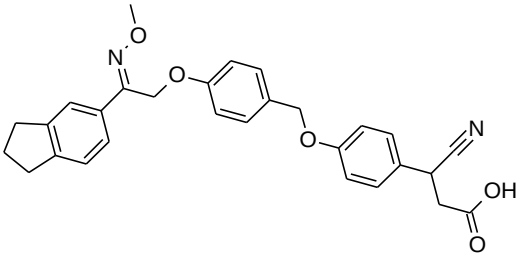


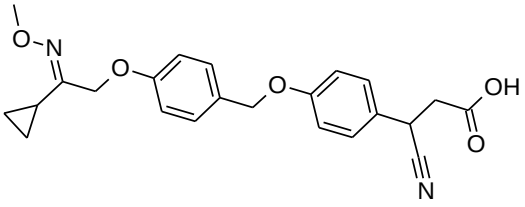


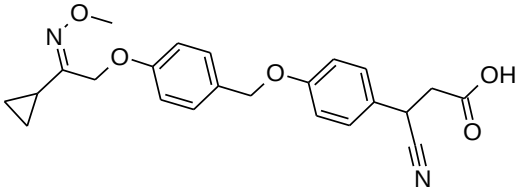


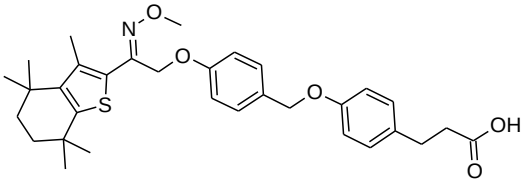


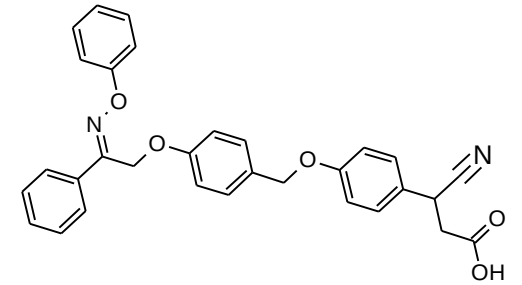


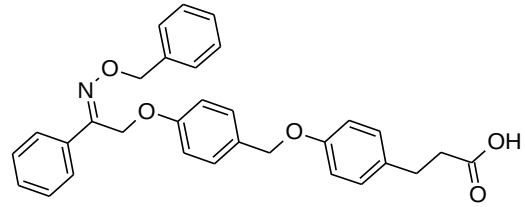


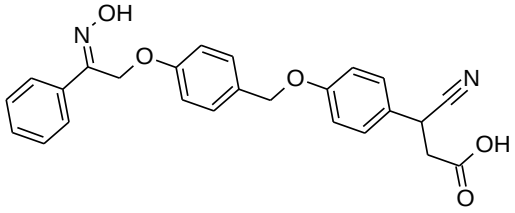


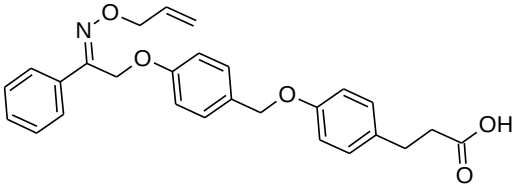


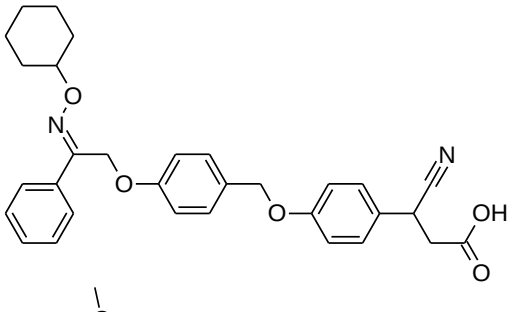


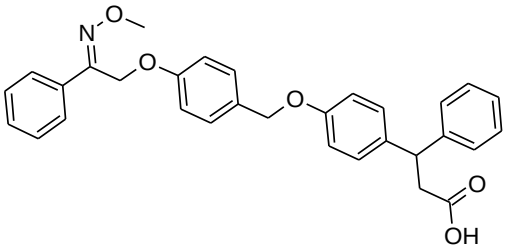


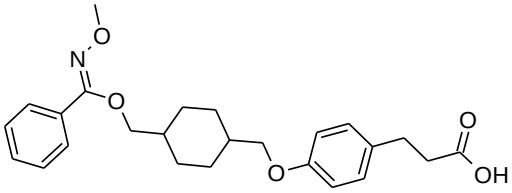


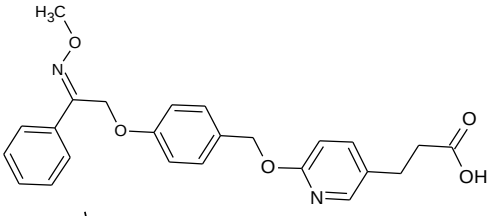


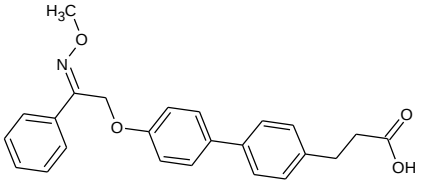


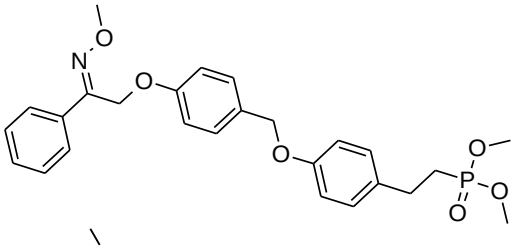


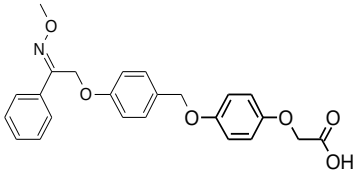


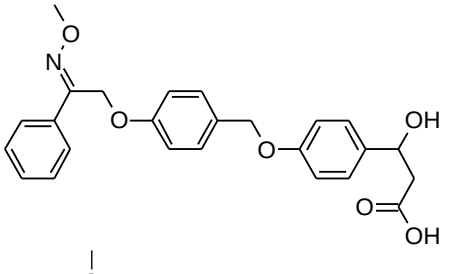


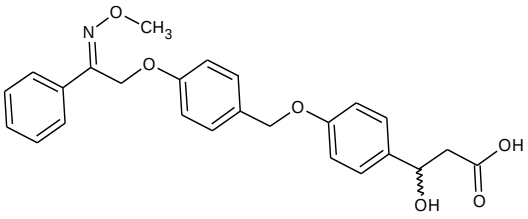


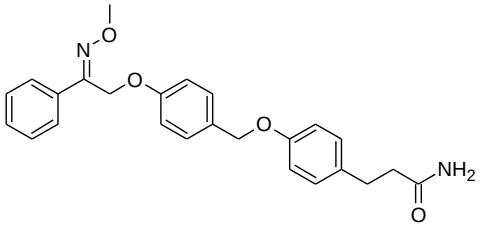


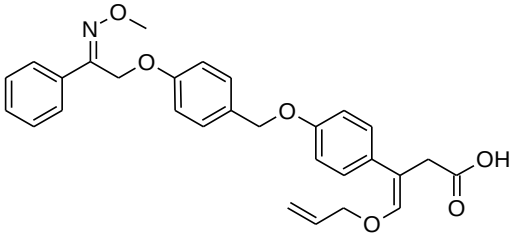


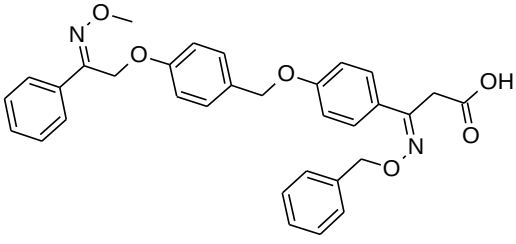


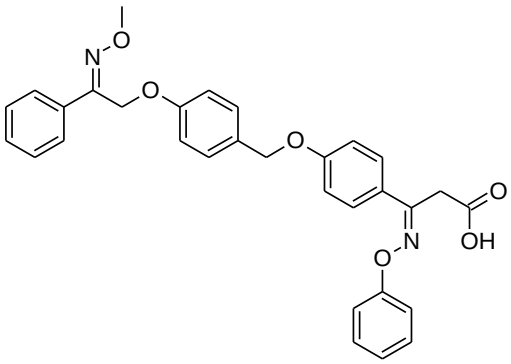


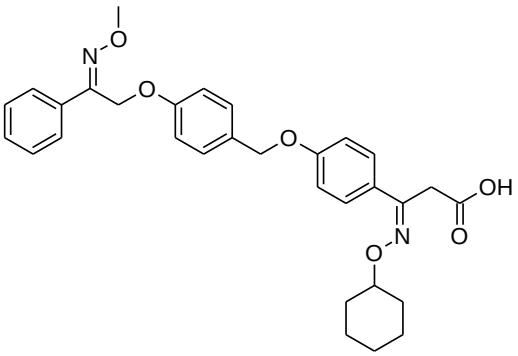












o un isómero geométrico o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos tienen la capacidad de activar el receptor GPR40. La capacidad de activar la actividad del receptor GPR40 puede ser un resultado de los compuestos que actúan directamente y solamente en el receptor GPR40 para modular/potenciar la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos pueden además actuar al menos parcialmente en otros factores asociados con la actividad del receptor GPR40.

La activación del receptor GPR40 puede realizarse en cualquiera de un número de formas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, si se desea la activación del receptor GPR40 *in vitro* una cantidad adecuada del compuesto puede ser añadida a una solución que contiene el receptor GPR40. En circunstancias donde se desea activar el receptor GPR40 en un mamífero, la activación del receptor GPR40 típicamente involucra administrar el compuesto a un mamífero que contiene el receptor GPR40.

En consecuencia, los compuestos pueden encontrar múltiples aplicaciones en las que su capacidad para activar el receptor GPR40 del tipo mencionado anteriormente puede ser utilizada.

En consecuencia, pudiera esperarse que los compuestos de la invención tengan propiedades terapéuticas útiles especialmente en relación con las afecciones metabólicas tales como diabetes, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemiaa, dislipedemia, síndrome metabólico X, aterosclerosis, neuropatía diabética, retinopatía diabética, e hipoglicemia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles además en el tratamiento de trastornos cognitivos, osteoporosis, trastornos inflamatorios, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal,

cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, cáncer y edema. Existe por tanto un interés significativo por desarrollar compuestos con este modo de acción.

La administración de los compuestos dentro de la Formula (I) a humanos puede ser por cualquiera de los modos aceptados para la administración enteral tales como oral o rectal, o por administración parenteral tales como vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser bolo o por vía constante o infusión intermitente. El compuesto activo está típicamente incluido en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para liberar al paciente una dosis terapéuticamente efectiva. En varias modalidades, el compuesto activador puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células de proliferación rápida, por ejemplo, tumores cancerosos, que para las células normales.

Al usar los compuestos de la invención ellos pueden administrarse de cualquier forma o modo que hacen el compuesto biodisponible. Una persona con experiencia en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar rápidamente la forma y modo de administración apropiados dependiente de las características particulares de los compuestos seleccionados, la afección a ser tratada, la etapa de la afección a ser tratada y otras circunstancias relevantes. Remitimos al lector a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19na edición, Mack Publishing Co. (1995) para información adicional.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos en forma de una composición farmacéutica en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque efectivos en sí mismos, se formulan y administran típicamente en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas son típicamente más estables, más fácilmente cristalizadas y tiene una solubilidad aumentada.

Los compuestos se usan, sin embargo, típicamente en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan en dependencia del modo de administración deseado. En algunas modalidades la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluyen un compuesto de la Fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

La invención en otras modalidades proporciona un paquete o kit del producto farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En un paquete o kit se puede encontrar un contenedor con una dosificación unitaria del agente(s). Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente efectivo como concentrados (que incluyen composiciones liofilizadas), las que pueden diluirse antes del uso o pueden ser proporcionadas a la concentración de uso, donde los viales pueden incluir una o más dosificaciones. Convenientemente, en los kits, pueden proporcionarse dosis sencillas en viales estériles de modo que el médico pueda emplear los viales directamente, donde los viales tendrán la cantidad deseada y concentración de agente(s). Asociado con esos contenedor(es) pueden haber varios materiales escritos tal como instrucciones de uso, o una noticia en la forma prescrita por una agencia del gobierno reguladora de la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos o biológicos, donde el aviso refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

Los compuestos de la invención pueden usarse o administrase en combinación con uno o más fármaco(s) adicional(es) para el tratamiento de los trastornos/enfermedades mencionadas. Los componentes pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administra en formulaciones separadas los compuestos de la invención pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente con los otros fármaco(s).

Además de ser capaces de ser administrados en combinación con uno o más fármacos adicionales, los compuestos de la invención pueden usarse en una terapia de combinación. Cuando esto se hace, los compuestos se administran típicamente en combinación unos con otros. Así uno o más de los compuestos de la invención puede administrarse simultáneamente (como una preparación combinada) o secuencialmente para alcanzar un efecto deseado. Esto es especialmente deseable donde el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente de manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporcione un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para la inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Los ejemplos de portadores diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tal como

oleato de el etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener además adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede proporcionarse aproximadamente por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato alumínico y gelatina.

Si se desea, y para una distribución efectiva, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de despacho diana o de liberación lenta tales como matrices de polímero, liposomas, y microesferas.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través del filtro de retención de bacterias, o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tale como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o cargas tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardadores en solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y la

mezclas de éstos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tampones.

Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener, opcionalmente, agentes opacificadores y también pueden ser de una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos pueden estar además en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones suspensiones jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ácidos grasos de ésteres de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes de emulsificación y suspensión, agentes endulzantes, saborizantes, y perfumantes.

Las suspensiones, adicionalmente a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isostearil etoxilados, sorbitol de polioxietileno, y ésteres

de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de estos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar por mezclado de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o ceras supositorio que son sólidas a temperatura ambiente pero líquidas a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, aerosoles, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservantes, tampones, o propulsores necesarios que pueda ser requerido.

La cantidad del compuesto administrado tratará preferentemente y reducirá o aliviará la afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse fácilmente por el médico mediante el uso de técnicas convencionales y mediante observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente efectiva un número de factores deben considerarse que incluyen pero sin limitarse a, la especie de animal, su tamaño, edad y salud general, la afección específica involucrada, la severidad de la afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes.

Una dosificación preferida estará en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo de 0.1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, con mayor preferencia de 0.2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, aún con mayor preferencia 0.2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosis adecuada puede administrarse en múltiples sub-dosis por día.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los agentes de varias modalidades pueden prepararse usando las vías de reacción y esquemas de síntesis descritos más abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las modalidades se describe en detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto

reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar un número de otros agentes de varias de las modalidades. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados puede ser exitosamente realizada por modificaciones evidentes para aquellos con experiencia en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos de interferencia, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Una lista de los grupo protectores adecuados en síntesis orgánica pueden encontrarse en T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Edición, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, otras reacciones descritas en la presente descripción o conocidas en la técnica serán reconocidas como que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de varias de las modalidades.

Los reactivos útiles para sintetizar los compuestos pueden obtenerse o prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica.

Los símbolos, abreviaturas y convenciones en los procesos, esquemas, y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea. Específicamente pero sin ser limitante, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a través de toda la descripción.

- g (gramos)
- l (litros)
- Hz (Hertz)
- mol (moles)
- TA (temperatura ambiente)
- min (minutos)
- MeOH (metanol)
- $CHCl_3$ (cloroformo)
- DCM (Diclorometano)
- DMSO (dimetilsulfóxido)
- EtOAc (Acetato de etilo)
- mg (miligramos)
- ml (mililitros)
- psi (libras por pulgada cuadrada)
- mM (milimolar)

- MHz (megahertz)
- h (horas)
- TLC (cromatografía de capa fina)
- EtOH (etanol)
- $CDCl_3$ (cloroformo deuterado)
- HCl (Ácido clorhídrico)
- DMF (N, N-dimetilformamida)
- THF (tetrahidro furano)
- K_2CO_3 (carbonato potásico)
- Na_2SO_4 (sulfato sódico)
- RM (mezcla de reacción)

A menos que se indique de cualquier otra forma, todas las temperaturas se expresan en °C (grado centígrado). Todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente a menos que se mencione de cualquier otra forma.

Todos los solventes y reactivos usados están comercialmente disponibles y se compraron a Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem y Leonid Chemicals.

Los espectros ^1H NMR se registraron en un Bruker AV 300. Los cambios químicos se expresaron en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de separación describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), o br (amplio).

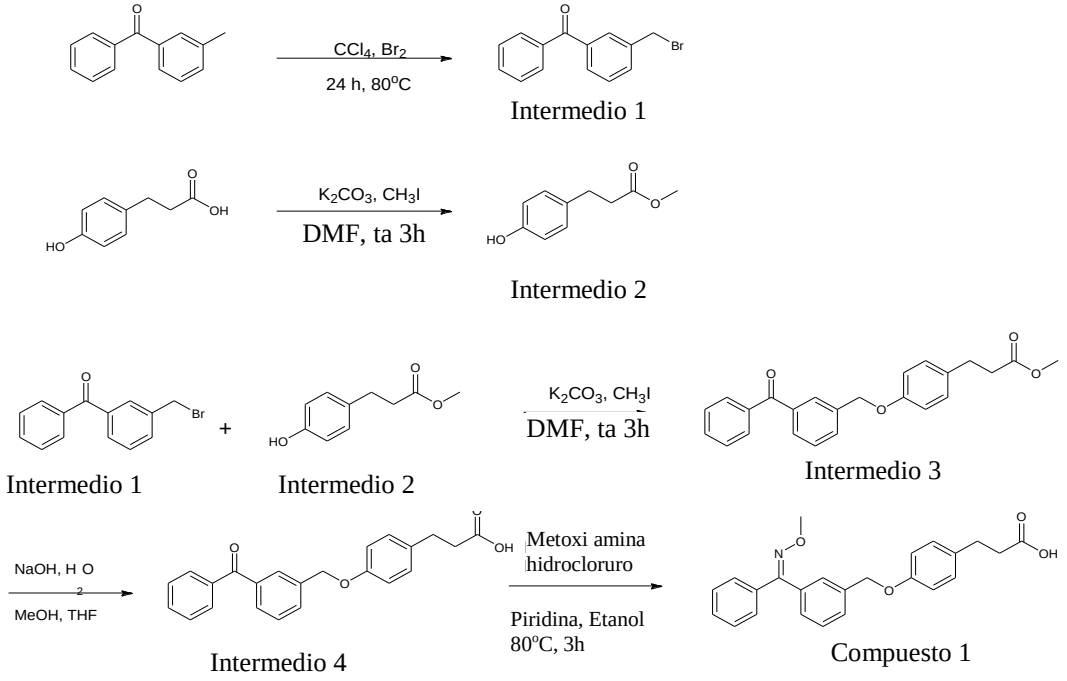
Los espectros de masa se obtuvieron en LCMS 6120 simple cuádruple de Agilent technologies, usando ionización química atmosférica (APCI) o ionización por electrospray (ESI) o en la combinación de estas dos fuentes.

Todas las muestras se corrieron en el sistema SHIMADZU con una bomba LC-20 AD, detector de arreglo de diodos SPD-M20A, auto muestreador SIL-20A.

Esquema de síntesis 1

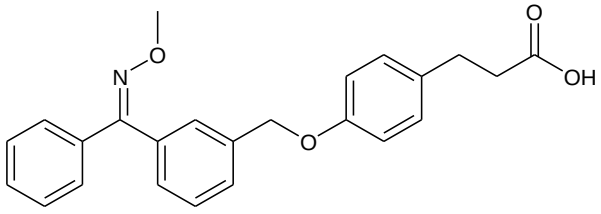
Un esquema para preparar ciertos compuestos de la invención se muestra en el Esquema 1 más abajo. Así, usando técnicas estándares la difenil cetona bromada (Producto intermedio 1) y el 3-(4-hidroxi-fenil) metil propionato (Producto intermedio 2) se produjeron y reaccionaron para producir el Producto intermedio 3. El grupo metilo del ácido se eliminó después seguido por la reacción con una amina adecuada para formar la oxima correspondiente. Por variación de los materiales de partida usados para preparar el Producto intermedios 1 y 2 y la identidad de la amina usada para hacer la oxima final una amplia variedad de compuestos de la invención pueden ser preparados usando esta metodología. Como regla general todas las oximas que contienen un oxígeno en el grupo Y pueden prepararse usando esta aproximación o una variación de esta.

Esquema 1



Ejemplo 1

Ácido 3-[4-({3-[(*E*, *Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoico (1)



1

El Compuesto **1** se sintetizó a partir de [3-(bromometil) fenil] (fenil) metanona y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato al seguir el procedimiento en el Esquema 1.

Producto intermedio 1: [3-(bromometil) fenil] (fenil) metanona

A un matraz de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético, se cargaron 375 ml de CCl_4. El solvente se enfrió hasta 0 °C y al solvente agitado se añadió fenil-m-tolil-metanona (15.0 g, 76.45 mmol) seguido por la adición de bromo (24.43 g, 152.9 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó agitar a la misma temperatura por 30 minutos. La solución resultante se sometió a reflujo a 80 °C por 24 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se enfrió hasta 10 °C y se apagó con la adición de bicarbonato sódico sólido (15 g, 178.57 mmol). La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado (300 ml X 2) y solución de salmuera saturada (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto como un sólido blanco (6.8 g, Rendimiento: 32.3 %): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.74-7.76(m, 2H), 7.71-7.72(t, 2H), 7.51-7.67(m, 2H), 7.40-7.45(m, 3H), 4.46(s, 2H).

Producto intermedio 2: Metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético se cargaron 250 ml de DMF, ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico (25.0 g, 150.43 mmol) y K_2CO_3 (41.58 g, 300.87 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Yoduro de metilo (25.627 g, 180.51 mmol) se añadió a la mezcla resultante la cual se pre-enfrió hasta 0 °C. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida y la masa cruda se disolvió en acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (250 ml), solución de bicarbonato sódico saturado (250 ml X 2), y solución de salmuera saturada (250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite color amarillo (26 g, Rendimiento: 95.9 %): MS (ESI, 120 eV) : m/z = 178.9 $(M-H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-7.00(d, 2H), 6.66-6.69(d, 2H), 4.94(s, 1H), 3.59(s, 3H), 2.78-2.83(t, 2H), 2.50-2.55(t, 2H).

Producto intermedio 3: Metil 3-{4-[(3-benzoilbencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 45 ml de DMF. Al solvente agitado se añadió metil éster del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico (4.5 g, 16.35 mmol) seguido por K_2CO_3 (6.78 g, 49.074 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. (3-Bromometil-fenil)-fenil-metanona (2.94 g, 16.35 mmol)

se añadió a la mezcla anterior y la agitación continuó a TA por 24 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente de reacción se eliminó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh) usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente lo cual produjo el producto como un aceite color amarillo (5.1 g, Rendimiento: 83.3 %): MS (ESI, 120 eV) : m/z = 375.1 $(M+H)^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.68(s, 1H), 7.62-7.66(d, 3H), 7.57-7.59(d, 1H), 7.53(m, 1H), 7.45-7.50(m, 3H), 7.11-7.13(d, 2H), 6.88-6.90(d, 2H), 5.10(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.85-2.92(m, 2H), 2.56-2.62(m, 2H).

Producto intermedio 4: Ácido 3-{4-[(3-benzoilbencil) oxi] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 15 ml de THF, 1.0 ml de agua, y 1.0 ml de metanol. A la mezcla de solventes agitada se añadió metil éster del ácido [4-(3-benzoil-benciloxi)-fenil]-propanoico (1.5 g, 4.0064 mmol) seguido por la adición de hidróxido de sodio (0.480 g, 12.02 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se diluyó con 10 ml de agua y se lavó con 40 ml DCM (50 ml X 2). Después la capa acuosa se acidificó hasta pH 6 usando HCl conc. y se extrajo con DCM (75 ml X 3). La capa de DCM se lavó con agua (75 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (1.4 g, Rendimiento: 97.2%) : MS (ESI, 120 eV) : m/z = 361.1 $(M+H)^+$: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 12.09(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.66-7.73(m, 5H), 7.56-7.58(d, 3H), 7.13-7.16(m, 2H), 6.90-6.93(d, 2H), 5.18(s, 2H), 2.72-2.77(t, 2H), 2.42-2.45(m, 2H).

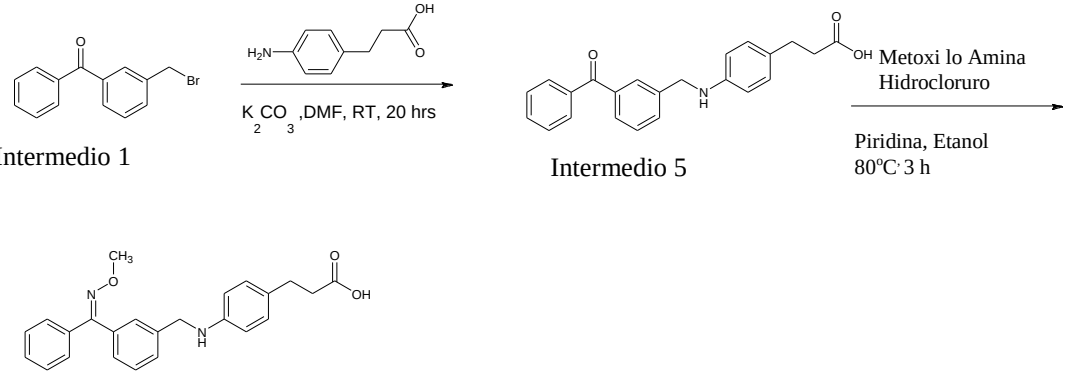
Compuesto 1: Ácido 3-[4-({3-[(*E*, *Z*)-metoxiimino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético junto con un condensador de reflujo se cargaron 42 ml de etanol, y 8.4 ml de piridina. A la mezcla de solventes agitada se añadió ácido 3-[4-(3-benzoil-benciloxi)-fenil] - propanoico (1.4 g, 3.884 mmol) seguido por metoxilo amina hidrocloruro (1.62 g, 19.422 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo a 80 °C por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml X 3) y solución de salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (1.1 g, Rendimiento: 72.8%); Pureza: 98.3%.

Esquema de síntesis 2

Un esquema alternativo para preparar ciertos compuestos de la invención se muestra en el Esquema 2 más abajo. Así, usando técnicas estándares la difenil cetona bromada (Producto intermedio 1) y el ácido 3-(4-amino-fenil) propanoico se produjeron y reaccionaron para producir el Producto intermedio 5. Esto es seguido después por la reacción con una amina adecuada para formar la oxima correspondiente. Por variación de los materiales de partida usados para preparar el Producto intermedio 1 y la identidad del ácido propanoico usado y la identidad de la amina usada para preparar la oxima final una amplia variedad de compuestos de la invención pueden ser preparados usando esta metodología. Como regla general todas las oximas que contienen un nitrógeno en el grupo Y pueden prepararse usando esta aproximación o una variación de esta.

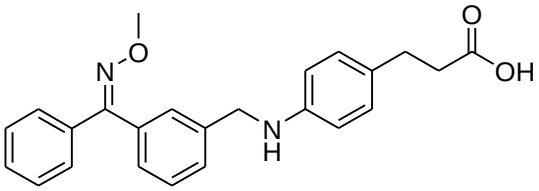
Esquema 2:



Compuesto 2

Ejemplo 2

Ácido 3-[4-({3-[(*E*, *Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} amino) fenil] propanoico (2)



2

El Compuesto **2** se sintetizó a partir de ácido [3-(bromometil) fenil] (fenil) metanona y 3-(4-aminofenil) propanoico siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 2.

Producto intermedio 5: Ácido 3-{4-[(3-benzoilbencil) amino] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 25 ml de DMF. Al solvente agitado se añadió ácido 3-(4-amino-fenil)-propanoico (0.6 g, 3.635 mmol)

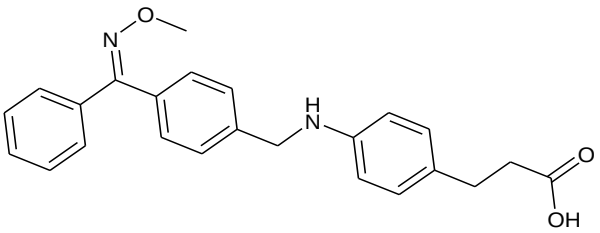
seguido por K_2CO_3 (1.507 g, 10.905 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió (3-bromometil-fenil)-fenil-metanona (1.0 g, 3.635 mmol) y la agitación continuó a TA por otras 20 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida, y el compuesto crudo resultante se disolvió en agua (15 ml). Esta capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico saturado en agua (1.5 g en 3 ml de agua) hasta pH 5. El compuesto se obtuvo después de extraer el residuo con éter de dietilo (100 ml X 3). La capa de éter combinada se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. La masa cruda así obtenida se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente. El producto se obtuvo como un sólido marrón pegajoso (0.3 g, Rendimiento: 22.9%): MS (ESI, 120 eV) : m/z = 360.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) : δ 12.04(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.64-7.68(t, 4H), 7.57-7.60(d, 1H), 7.48-7.54(m, 3H), 6.89-6.91(d, 2H), 6.46-6.49(d, 2H), 6.18-6.22(t, 1H), 4.32-4.34(d, 2H), 2.61-2.66(d, 2H), 2.38-2.43(d, 2H).

Compuesto 2: Ácido 3-[4-({3-[(*E*, *Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil}amino) fenil] propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 9 ml de etanol y 1.8 ml de piridina. A la solución agitada se añadió ácido 3-[4-(3-benzoil-bencilamino)-fenil]-propanoico (0.3 g, 0.834 mmol) seguido por metoxil amina hidrocloruro (0.348 g, 4.173 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo a 82 °C por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó después con agua (50 ml X 3), solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente, dio el producto como un sólido blanco (0.1 g, Rendimiento: 31.3%); pureza: 97.1%.

Ejemplo 3

Ácido 3-[4-({4-[(*E*, *Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} amino) fenil] propanoico (3):



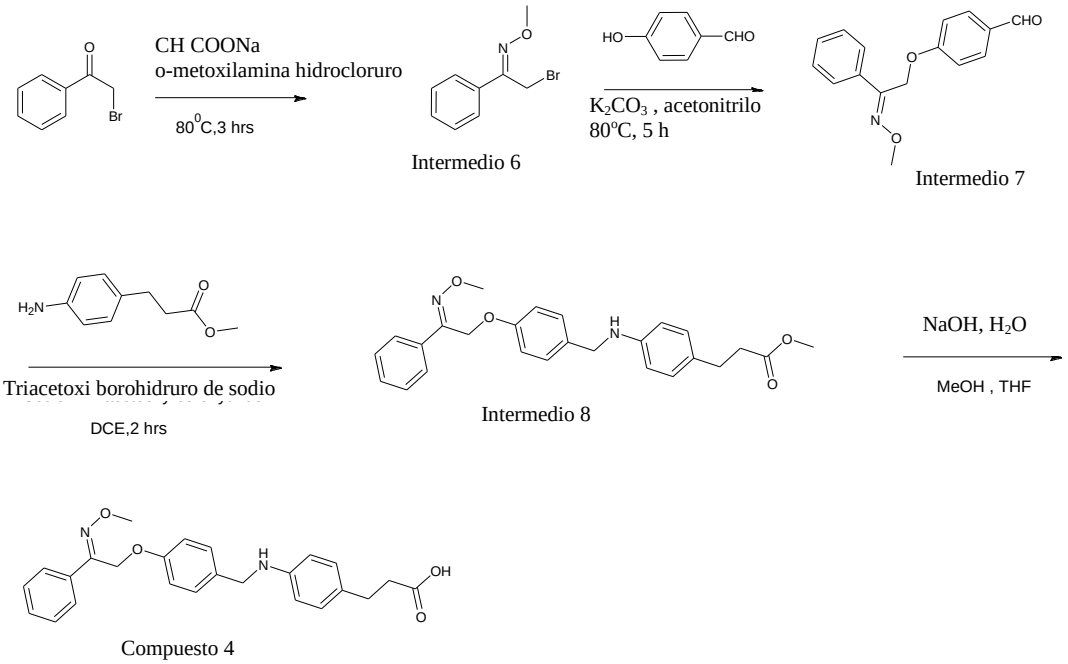
3

El Compuesto **3** se sintetizó a partir de [4-(bromometil) fenil] (fenil) metanona (0.65 g, 2.1 mmol) y ácido 3-(4-aminofenil) propanoico (0.25 g, 1.4 mmol) al seguir el procedimiento similar descrito en el Ejemplo 2.(0.006 g, Rendimiento: 1.5%); pureza: 87.98%.

Esquema de síntesis 3

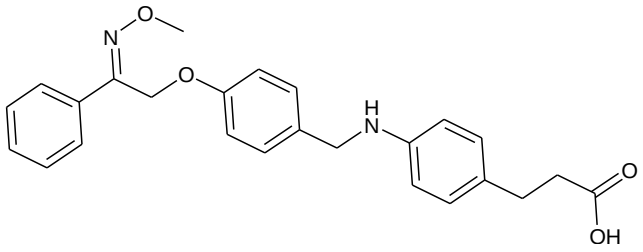
Un esquema alternativo para preparar ciertos compuestos de la invención se muestra en el Esquema 3 más abajo y encuentra aplicación para la síntesis de compuestos en el cual X es distinto a un enlace. Así usando técnicas estándares la oxima bromada (Producto intermedio 6) y un hidroxil aldehído adecuadamente sustituido reaccionan para producir el Producto intermedio 7. Este reacciona después con un 3-(4-amino-fenil)metil propionato adecuado para producir el Producto intermedio 8 que puede ser suavemente desmetilados para producir el compuesto 4. Por variación de los materiales de partida usados para preparar el Producto intermedio 6 y la identidad del hidroxil aldehído y el derivado de ácido propanoico una amplia variedad de compuestos de la invención pueden ser preparados usando esta metodología.

Esquema 3:



Ejemplo 4

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoico (4)



4

El Compuesto **4** se sintetizó a partir de 4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} benzaldehído y metil 3-(4-aminofenil) propanoato siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 3.

Producto intermedio 6: (1*Z*)-2-bromo-*N*-metoxi-1-feniletanimina

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de ácido acético. Al solvente agitado se añadió 2-bromo acetofenona (1 g, 5 mmol) y acetato sódico (0.49 g, 5.97 mmol). La mezcla resultante se agitó por 5 min, hidrocloruro de O-metoxilamina (0.4 g, 4.79 mmol) se añadió a la mezcla anterior y la RM se calentó a 80 °C y se agitó a la misma temperatura por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El

solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0.6 g, Rendimiento: 52.6 %): MS (ESI, 120 eV): m/z = 228.1 $(M+H)^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.64(m, 2H), 7.32-7.34(m, 3H), 4.28(s, 2H), 4.02(s, 3H).

Producto intermedio 7: 4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió 4-hidroxi-benzaldehído (0.21 g, 1.72 mmol) y K_2CO_3 (0.46 g, 3.33 mmol). Después se agitó por 5 min. Se añadió 2-bromo-1-fenil-etanona o-metil-oxima (0.4 g, 1.7 mmol). Después la RM se calentó hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura por 5 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se concentró mediante la eliminación del acetonitrilo, se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título (0.4 g, Rendimiento: 87.5%) : MS (ESI, 120 eV) : m/z = 270.1 $(M+H)^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 9.80(s, 1H), 7.72-7.75(d, 2H), 7.655-7.59(m, 2H), 7.27-7.29(m, 3H), 6.92-6.95(d, 2H), 5.22(s, 2H), 4.01(s, 3H).

Producto intermedio 8: Metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoato

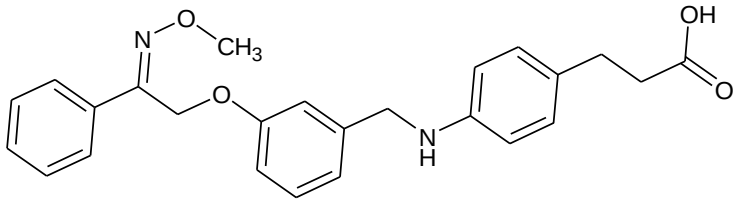
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de dicloroetano. Al solvente agitado se añadió 4-(2-metoxiimino-2-fenil-etoxi)-benzaldehído (0.4 g, 1.5 mmol), ácido 3-(4-amino-fenil)-propanoico metil éster (0.27 g, 1.5 mmol). La RM se enfrió hasta 0 °C y triacetoxiborohidruro sódico (0.47 g, 2.25 mmol) se añadió en forma de porciones durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La RM se apagó con solución de $NaHCO_3$ (40 ml 10% solución en agua) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío hasta secarse. El compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente para dar el producto (0.450 g, Rendimiento: 69.4%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 433.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 4: Ácido 3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 1:2 ml de metanol: THF. Al solvente agitado, se añadió metil éster del ácido 3-{4-[4-(2-metoxiimino-2-fenil-etoxi)-bencil amino]-fenil}-propanoico (0.4 g, 0.92 mmol). A la solución agitada, se añadió NaOH (0.074 g, 1.85 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), los solventes y el agua se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con 1 ml de agua, se enfrió hasta 0°C, después se acidificó con 1N HCl, y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido incoloro (0.32 g, Rendimiento: 84.2%): pureza: 94.09%:

Ejemplo 5

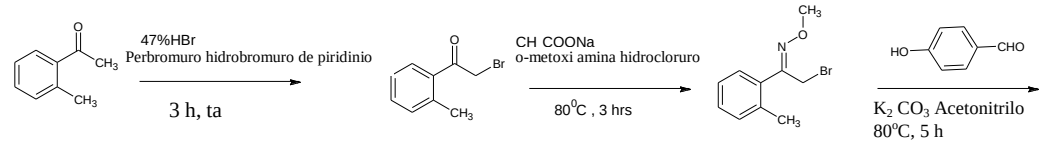
Ácido 3-{4-[(3-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoico (5)



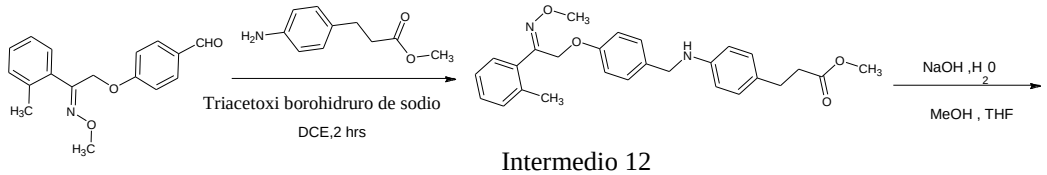
5

El Compuesto **5** se sintetizó a partir de 3-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} benzaldehído (0.27 g, 1.0 mmol) y ácido 3-(4-aminofenil) propanoico (0.179 g, 1 mmol) al seguir el procedimiento similar descrito en el Ejemplo 3.(0.04 g, rendimiento : 9.6%); pureza: 98.54%.:

Esquema 4:

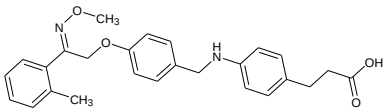


Intermedio 9 Intermedio 10



Intermedio 12

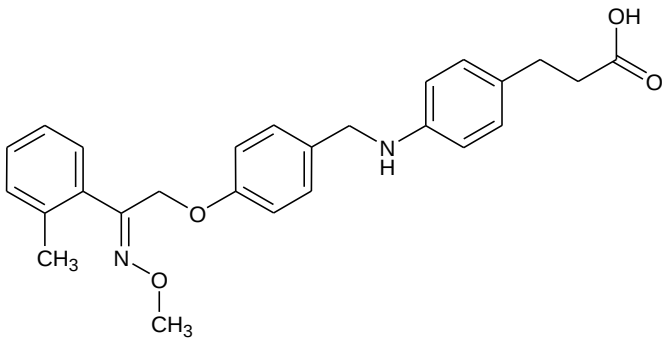
Intermedio 11



Compuesto 6

Ejemplo 6

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoico (6)



6

El Compuesto **6** se sintetizó a partir de 4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} benzaldehído y ácido 3-(4-aminofenil) propanoico siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 4

Producto intermedio 9: 2-bromo-1-(2-metilfenil) etanona

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 60 ml de ácido acético. Al solvente agitado se añadió 1-o-tolil-etanona (3.0 g, 22.35 mmol), la RM se enfrió hasta 0 °C, se añadió 47% ácido bromhídrico (9.7 ml, 178.63 mmol), hidrobromuro de piridinio por bromuro (8.6 g, 26.89 mmol) lentamente. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La RM se apagó después con 10% solución de bicarbonato sódico

en agua (150 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (75 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse. El compuesto crudo así obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo (relación) como eluyente para dar el producto (2.50 g, Rendimiento: 52.5%)

Producto intermedio 10: (1*Z*)-2-bromo-N-metoxi-1-(2-metilfenil) etanimina

El procedimiento es el mismo que el descrito para el Producto intermedio **6** en el Esquema 3.

Producto intermedio 11: 4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(2- metil fenil) etil] oxi} benzaldehído

El procedimiento es el mismo que el descrito para el Producto intermedio **7** en el Esquema 3.

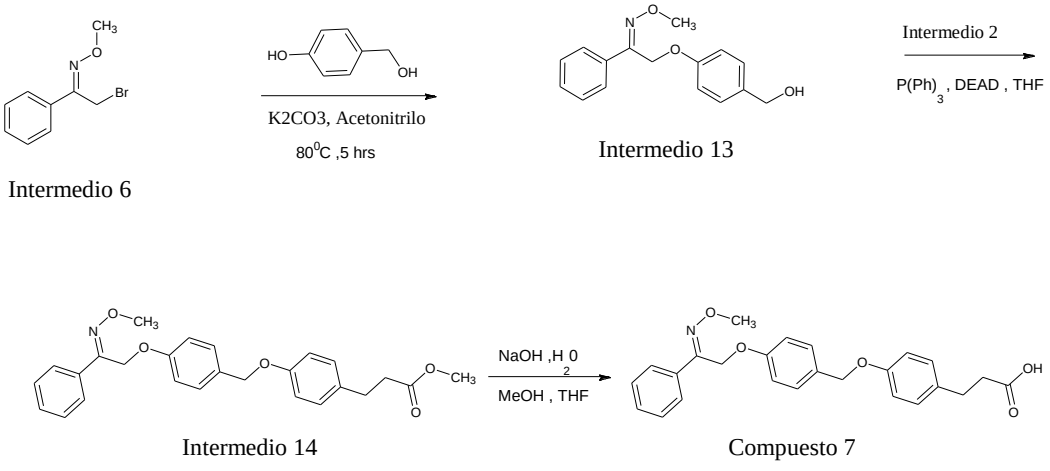
Producto intermedio 12: Metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoato

El procedimiento es el mismo que el descrito para el Producto intermedio **8** en el Esquema 3.

Compuesto 6: ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} bencil) amino] fenil} propanoico

El Compuesto **6** se sintetizó a partir de 4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} benzaldehído y ácido 3-(4-aminofenil) propanoico siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 3 (0.10 g, Rendimiento: 5.5 %); pureza: 97.84%.

Esquema 5:

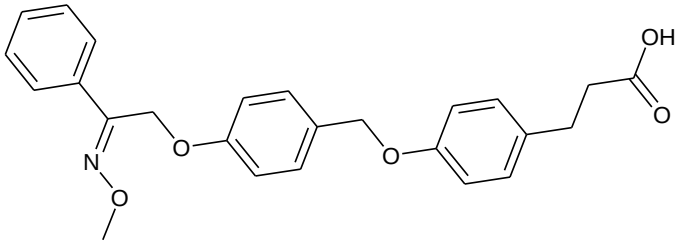


Intermedio 6 | Intermedio 13

Intermedio 14 | Compuesto 7

Ejemplo 7

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (7):



7

El Compuesto **7** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5

Producto intermedio 13: (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió 4-hidroxi-bencilalcohol (0.27 g, 2.175 mmol) y K_2CO_3 (0.4 g, 2.89 mmol). Después se agitó por 5 min. Se añadió 2-bromo-1-fenil-etanona o-metil-oxima (0.5 g, 2 mmol). Después la RM se calentó hasta 80 °C por 5 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. Al residuo se añadió después 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para dar el compuesto del título (0.5 g, Rendimiento: 92.2%); ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.61.7.64(m, 2H), 7.38-7.40(t, 3H), 7.18-7.21(d, 2H), 6.83-6.86(d, 2H), 5.20(s, 2H), 5.02-5.06(t, 1H), 4.38-4.39(d, 2H), 3.99(s, 3H).

Producto intermedio 14: Metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

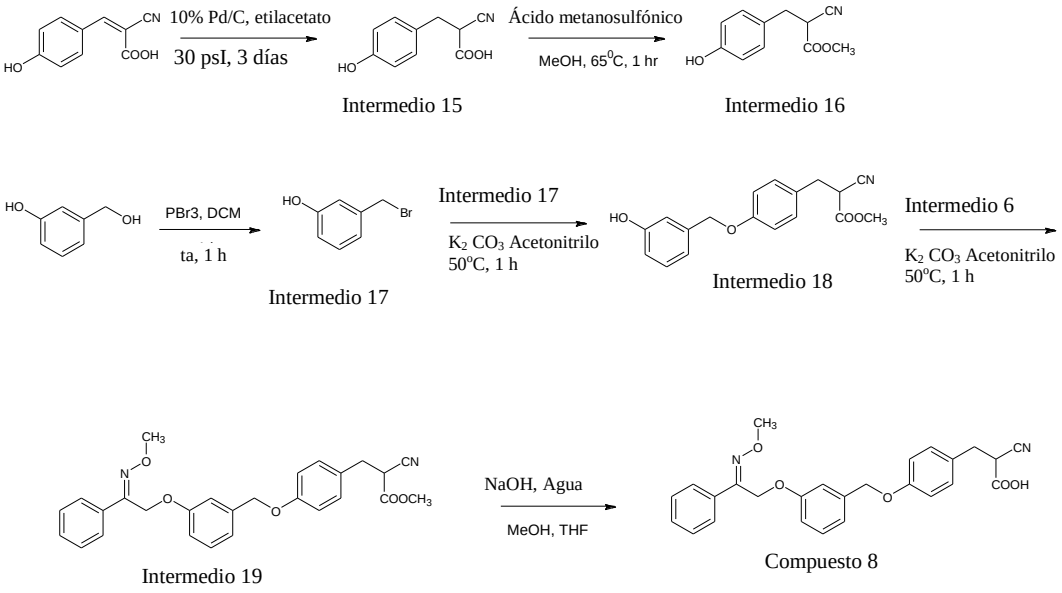
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó THF seco (5.0 ml) y 2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etanona o-metil-oxima (0.25 g, 0.9 mmol). A la mezcla anterior se añadió metil éster del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico (0.16 g, 0.889 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 5 min. Trifenil fosfina (0.3 g, 1.3 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 0 °C por 15 min seguido por la adición de dietilazadicarboxilato (0.23 g, 1.32 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a TA por 10 h, la RM se evaporó para eliminar la THF. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración del solvente y la purificación del residuo resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo (relación)

como eluyente, dio el producto (0.09 g, Rendimiento: 23.4%) : MS (ESI, 120 eV) : m/z = 434.2 $(M+H)^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) : δ 7.62-7.64(m, 2H), 7.38-7.40(t, 3H), 7.32-7.34(d, 2H), 7.09-7.12(d, 2H), 6.86-6.92(t, 4H), 5.20-5.22(d, 2H), 4.93-4.95(d, 2H), 3.97-3.99(t, 3H), 3.55-3.56(d, 3H), 2.74-2.79(t, 2H), 2.55-2.59(t,2H).

Compuesto 7: Ácido 3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

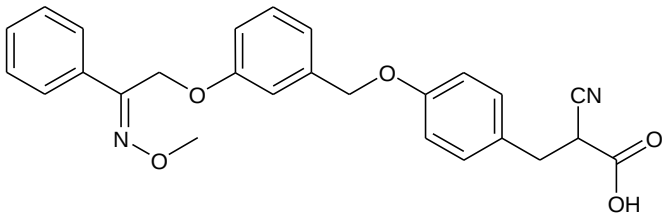
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de metanol y 1 ml de THF. Al solvente agitado, se añadió metil éster del ácido 3-{4-[4-(2-metoxiimino-2-fenil-etoxi)-benciloxi]-fenil}-propanoico (0.085 g, 0.19 mmol). A la solución agitada, se añadió NaOH (0.015 g, 0.375 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se evaporó a presión reducida. La RM se diluyó con 1 ml de agua, se enfrió hasta 0 °C, después se acidificó con 1N HCl (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 2), la capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera saturada (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para producir un sólido incoloro (0.050 g, Rendimiento: 63.3%); pureza: 97.65%.

Esquema 6:



Ejemplo 8

Ácido 2-ciano-3-{4-[(3-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (8):



8

El Compuesto **8** se sintetizó a partir de metil 2-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato y (3-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 6

Producto intermedio 15: Ácido 2-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoico

A un matraz de agitación par de 250 ml se cargó ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-acrílico (0.5 g, 2.6 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y la solución se purgó con nitrógeno por 10 minutos. Después 10% paladio sobre carbono (0.07 g) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se hidrogenó a 30 psi por 3 días. Después de completarse la reacción (monitoreada por TLC), la RM se filtró a través de un lecho de celita y el residuo se lavó minuciosamente con metanol (15 ml). Después de la filtración, el filtrado se concentró para destilar el solvente y se secó al vacío. El producto se obtuvo como un líquido amarillo (0.5 g, Rendimiento: 98.9%): MS (ESI, 120 eV): m/z =192.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.07-7.10(d, 2H), 6.70-6.72(d, 2H), 4.17-4.21(t, 1H), 2.92-3.09(m, 2H).

Producto intermedio 16: Metil 2-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico (0.5 g, 2.62 mmol), seguido por ácido metanosulfónico (0.5 ml, 7.69 mmol). Después de la adición, la RM se sometió a reflujo a 65 °C por 1 h. Después de 1 h, el solvente se evaporó, se añadió agua (20 ml) y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido marrón. (0.3 g, Rendimiento: 55.8 %): MS (ESI, 120 eV): m/z =204.1 $(M-H)^+$.

Producto intermedio 17: 3-(bromometil) fenol

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 15 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió 3-hidroximetil-fenol (0.5 g, 4.03 mmol). La RM se llevó hasta 0 °C y tribromuro de fósforo (1.6 g, 0.56 ml, 6.04 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de la adición, la RM se agitó a TA por 1 h. Después de 1 h, la RM se diluyó con diclorometano (25 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido marrón. (0.65 g, Rendimiento: 86.3%); MS (ESI, 120 eV) : m/z =187.0 $(M+H)^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.15(t, 1H), 6.86-6.89(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.67-6.71(m, 1H), 4.35-4.36(d, 2H), 3.80-3.94(bro s, 1H).

Producto intermedio 18: Metil 2-ciano-3-{4-[(3-hidroxibencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió metil éster del ácido 2-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico (0.3 g, 1.57 mmol), seguido por K_2CO_3 (0.65 g, 4.71 mmol) y 3-bromometil-fenol (0.294 g, 1.57 mmol). Después de la adición, la RM se calentó a 50 °C por 1 h. Después de 1 h, la RM se concentró para destilar el solvente, se añadió agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido amarillo. (0.32 g, Rendimiento: 65.44%); MS (ESI, 120 eV): m/z =310.0 $(M-H)^+$.

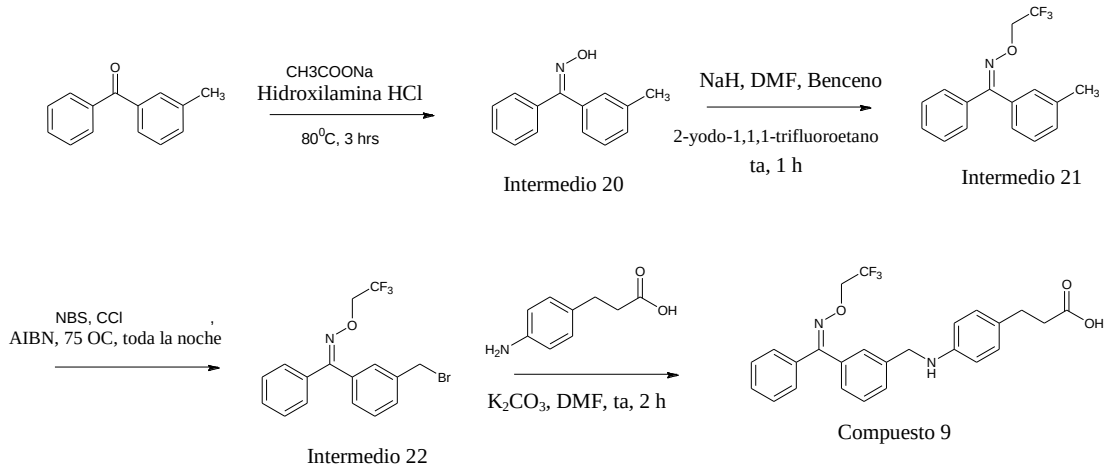
Producto intermedio 19: metil 2-ciano-3-{4-[(3-{[(2*E,* 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió metil éster del ácido 2-ciano-3-[4-(3-hidroxi-benciloxi)-fenil]-propanoico (0.32 g, 1.027 mmol), seguido por K_2CO_3 (0.425 g, 3.081 mmol). Después se añadió 2-bromo-1-fenil-etanona o-metil-oxima (0.234 g, 1.027 mmol). Después de la adición, la RM se calentó a 50 °C por 1 h. Después de 1 h, la RM se concentró; se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido amarillo pálido. (0.07 g, Rendimiento: 14.85%); MS (ESI, 120 eV): m/z =459.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 8:
Ácido 2-ciano-3-{4-[(3-{[(2*E,* 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

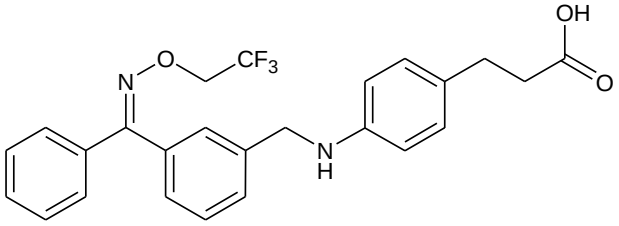
A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de THF. Al solvente agitado se añadió metil éster del ácido 2-ciano-3-{4-[3-(2-metoxiimino-2-fenil-etoxi)-benciloxi]-fenil}-propanoico (0.07 g, 0.152 mmol) y metanol (3 ml). La RM se llevó hasta 0 °C e hidróxido de sodio (0.03 g) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. Después la reacción se agitó a TA por 1 h. Después de 1 h, los solventes se evaporaron y el producto crudo se disolvió en una mínima cantidad de agua (2 ml) y la capa acuosa se lavó con éter (5 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, se obtuvo un sólido como un semisólido amarillo pálido. (0.015 g, Rendimiento: 22.1%); pureza: 85.1%.

Esquema 7:



Ejemplo 9

Ácido 3-{4-[(3-{(*E, Z*)-fenil[(2,2,2-trifluoroetoxi)imino]metil}bencil)amino] fenil}propanoico (9) :



9

El Compuesto **9** se sintetizó a partir de (E, Z)-1-[3-(bromometil) fenil]-1-fenil-N-(2, 2, 2-trifluoroetoxi) metanimina y ácido 3-(4-aminofenil) propanoico siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 7.

Producto intermedio 20: (*E, Z*)-N-hidroxi-1-(3-metilfenil)-1-fenilmetanimina

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de ácido acético. Al solvente agitado se añadió (3-metilfenil) (fenil) metanona (2 g, 10 mmol) y acetato sódico (1.06 g, 1.3 eq). Después se agitó por 5 min, se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (0.89 g, 1.2 eq). La RM se calentó hasta 80 °C por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se vertió en agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse y se purificó con gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo para dar el compuesto del título (1.6 g, Rendimiento: 74.4%); MS (ESI, 120 eV) : m/z = 212.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11.27-11.28(d, 1H), 7.04-7.48(m, 9H), 2.27-2.33(d, 3H).

Producto intermedio 21: (*E, Z*)-1-(3-metilfenil)-1-fenil-N-(2, 2, 2-trifluoroetoxi) metanimina

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de DMF. Al solvente agitado se añadió hidruro sódico (60%) a 0 °C, seguido por (Z)-N-hidroxi-1-(3-metilfenil)-1-fenilmetanimina (0.6 g, 2.8 mmol), en una mezcla 1:1 de DMF y benceno, a 0 °C y se agitó a 0 °C por 30 min. Se añadió 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (0.71 g, 3.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA por 1 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se vertió en agua (5 ml) se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó hasta secarse y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo, para dar el compuesto del título (0.23 g, Rendimiento: 28.1%): mS (ESI, 120 eV) : m/z = 294.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.06-7.39(m, 9H), 4.41-4.49(q, 2H), 2.26-2.30(d, 3H).

Producto intermedio 22: (*E, Z*)-1-[3-(bromometil) fenil]-1-fenil-N-(2, 2, 2-trifluoroetoxi) metanimina

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 50 ml de CCl_4, se añadió (E,Z)-1-(3-metilfenil)-1-fenil-N-(propan-2-iloxi) metanimina (0.22 g, 0.7 mmol), N-bromosuccinimida (0.14 g, 0.8 mmol) y AIBN(0.011 g, 0.07 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo a 75 °C por 8 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se apagó con agua helada (5 ml) y se extrajo con cloroformo (10 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se purificó por cromatografía de columna, usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo para

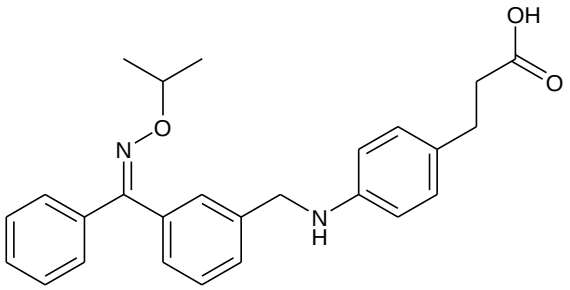
dar el producto (0.175 g, Rendimiento: 67.3%) : MS (ESI, 120 eV) : m/z = 372.0 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.19-7.46(m, 9H), 4.39-4.50(m, 4H).

Compuesto 9: Ácido 3-{4-[(3-{(*E, Z*)-fenil [(2, 2, 2-trifluoroetoxi) imino] metil} bencil) amino] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de DMF. Al solvente agitado se añadió ácido 3-(4-amino-fenil)-propanoico (0.068 g, 0.41 mmol) y K_2CO_3 (0.15 g, 1.085 mmol). Después se agitó por 15 min. Se añadió (E, Z)-1-[3-(bromometil) fenil]-1-fenil-N-(propan-2-iloxi) metanimina (0.17 g, 0.45 mmol). Después la RM se agitó a TA por 2 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se evaporó para eliminar el DMF, después se añadió agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (5 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó hasta secarse y se purificó por TLC prep. usando 30% acetato de etilo en éter de petróleo (60-80) para producir el compuesto del título (0.020 g, Rendimiento: 10.7%); pureza: 95.01%:

Ejemplo 10

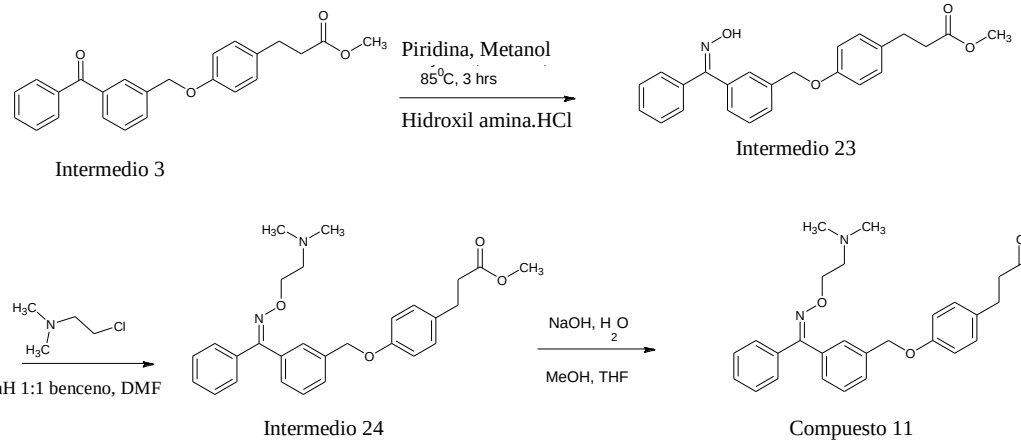
Ácido 3-{4-[(3-{(*E, Z*)-fenil [(propan-2-iloxi) imino] metil} bencil) amino] fenil} propanoico (10):



10

El Compuesto **10** se sintetizó a partir de (E, Z)-1-[3-(bromometil)fenil]-1-fenil-N-(propan-2-iloxi)metanimina (0.38 g, 1.14 mmol) y ácido 3-(4-aminofenil) propanoico (0.17 g, 1.02 mmol) al seguir el procedimiento similar descrito en el Ejemplo 7.(0.02 g, Rendimiento: 4.2 %); Pureza: 87.98%.

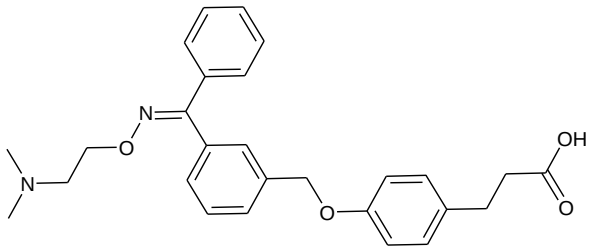
Esquema 8:



Intermedio 3 | Intermedio 23 | Intermedio 24 | Compuesto 11

Ejemplo 11

Ácido 3-[4-({3-[(*E, Z*)-{[2-(dimetilamino) etoxi] imino} (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoico (11):



11

El Compuesto **11** se sintetizó a partir de 2-cloro-N, N-dimetiletanamina y metil 3-[4-({3-[(Z)-(hidroxi imino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoato siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 8.

Producto intermedio 23: Metil 3-[4-({3-[(*E, Z*)-(hidroxi imino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y condensador de reflujo se cargaron 35 ml de etanol y 7.8 ml de piridina. A la solución agitada se añadió metil éster del ácido 3-[4-(3-benzoil-benciloxi)-fenil]-propanoico (1.31 g, 3.498 mmol) seguido por hidroxil amina hidrocloruro (1.2 g, 17.494 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo a 85 ºC por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente de reacción se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml X 2) y solución de salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo (ratio) como eluyente. El producto se

obtuvo como un sirope amarillo (1.05 g, Rendimiento: 78.4%) : MS (ESI, 120 eV) : m/z = 390.2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 11.36-11.37(s, 1H), 7.46-7.49(m, 4H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.25-7.33(m, 3H), 7.10-7.13(m, 2H), 6.85-6.92(m, 2H), 5.05-5.09d, 2H), 3.56(s, 3H), 2.72-2.79(m, 2H), 2.55-2.60(m, 2H).

Producto intermedio 24: Metil 3-[4-({3-[(*E, Z*)-{[2-(dimetilamino) etoxi] imino} (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoato

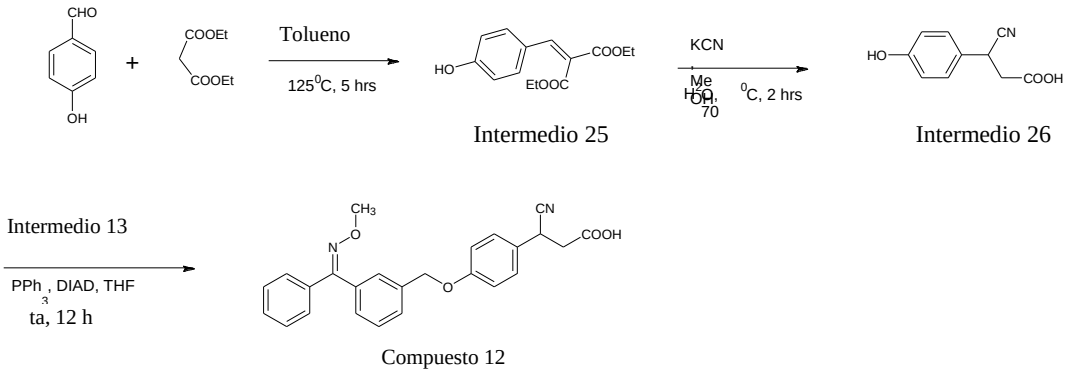
A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y condensador de reflujo cargado con NaH (0.051 g, 1.28 mmol) se añadieron 6 ml de DMF bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se enfrió hasta 0º C y a la masa agitada se añadió metil éster del ácido 3-{4-[3-(hidroxi imino-fenil-metil)-benciloxi]-fenil} propanoico (0.5 g, 1.28 mmol), en una mezcla 1:1 de benceno, DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó después por 15 minutos y se añadió 2-cloro-N, N-dimetil etil amina hidrocloruro (0.20 g, 1.41 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se calentó a 45 ºC por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente de reacción se eliminó a presión reducida. La masa cruda resultante se tomó en éter de dietilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml X 2) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente. El producto se obtuvo como un sirope amarillo (0.175 g, Rendimiento: 29.7%): MS (ESI, 120 eV) :m/z = 461.2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 7.39-7.41(m, 2H), 7.31-7.36(m, 4H), 7.24-7.28(m, 3H), 7.02-7.05(d, 2H), 6.78-6.84(m, 2H), 4.93-4.97(d, 2H), 4.25-4.28(t, 2H), 3.59(s, 3H), 2.79-2.85(t, 2H), 2.66-2.67(d, 2H), 2.50-2.55(t, 2H), 2.18-2.28(m, 6H).

Compuesto 11: Ácido 3-[4-({3-[(*E, Z*)-{[2-(dimetilamino) etoxi] imino} (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoico

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de THF, 0.5 ml de agua, y 0.5 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió metil éster del ácido 3-(4-{3-[(2-dimetilamino-etoxiimino)-fenil-metil]-benciloxi}fenil)-propanoico (0.1 g, 0.217 mmol) seguido por la adición de hidróxido de sodio (0.026 g, 0.651 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se diluyó con 10 ml de agua y se lavó con dicloruro de metano (20 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con DCM (75 ml X 3). La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a

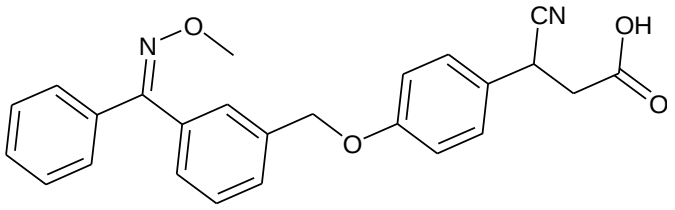
presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.045 g, Rendimiento: 15.5%, pureza: 85.01%.

Esquema 9:



Ejemplo 12

Ácido 3-ciano-3-[4-({3-[(*E, Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoico (12):



12

El Compuesto **12** se sintetizó a partir de ácido 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoico y (1E, 1Z)-2-bromo-N-metoxi-1-feniletanimina siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 9.

Producto intermedio 25: Dietil (4-hidroxibencilideno) propanodioato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargó con piperidina (0.426 g, 0.5 ml, 5 mmol) y ácido acético (0.3 g, 0.3 ml, 5 mmol). A esto, se añadió tolueno (25 ml), seguido por 4-hidroxibenzaldehído (2 g, 16.4 mmol) y malonato de dietilo (3.15 g, 19.7 mmol). La RM se calentó a 125 °C, se equipó con un aparato de dean-stark por 5 h. Después de 5 h, la RM se concentró; se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2)). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo. (2 g, Rendimiento: 46.2%); MS (ESI, 120 eV): m/z = 263.1 $(M-H)^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.27(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36-7.38(d, 2H), 6.81-6.84(d, 2H), 4.17-4.32(m, 4H), 4.06-4.14(q, 1H), 1.21-1.26(t, 6H).

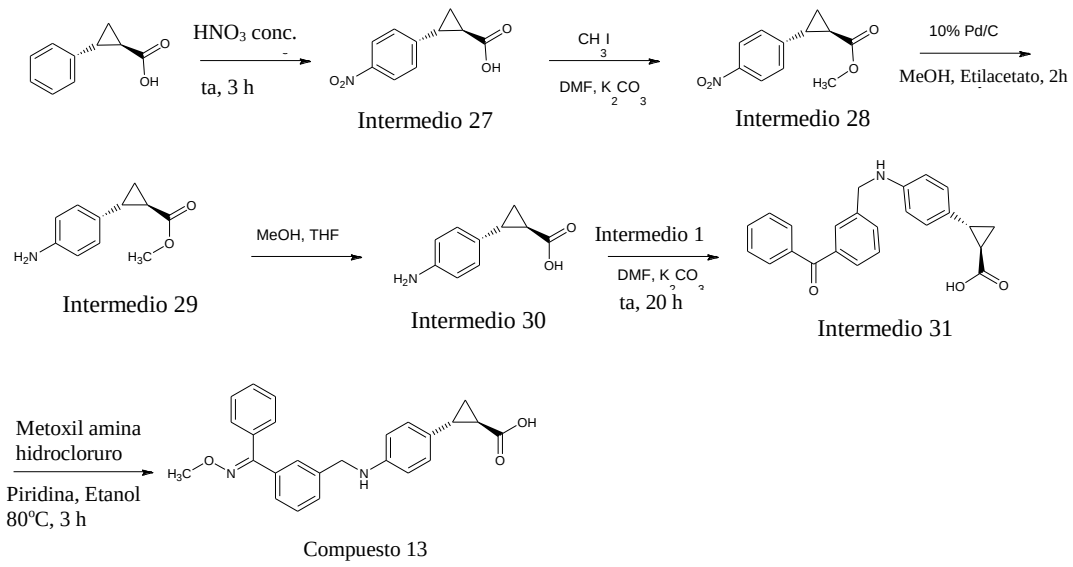
Producto intermedio 26: Ácido 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargó con metanol (6 ml) y agua (1 ml). Al solvente agitado se añadió dietil éster del ácido2-(4-hidroxi-bencilideno)-malónico (1 g, 3.8 mmol), seguido por cianuro potásico (0.492 g, 7.6 mmol). La RM se calentó a 70 °C por 2 h. La RM se concentró, se diluyó con solución de $NaHCO_3$ saturada (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido marrón. (0.6 g, Rendimiento: 72.3%); MS (ESI, 120 eV): m/z = 190.0 $(M-H)^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 12.69(s, 1H), 9.58(s, 1H), 7.22-7.24(d, 2H), 6.75-6.78(d, 2H), 4.28-4.40(m, 1H), 2.77-3.12(m, 2H).

Compuesto 12: ácido 3-ciano-3-[4-({3-[(*E, Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] propanoico

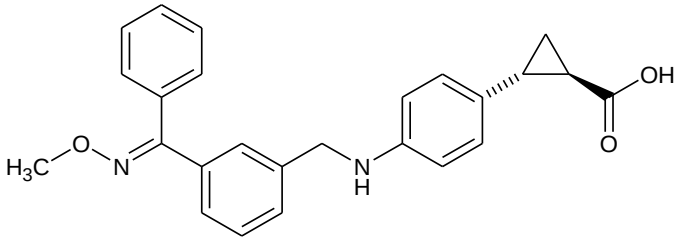
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargó etanol (3 ml). Al solvente agitado se añadió ácido 3-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico (0.1 g, 0.52 mmol), (3-bromometil-fenil)-fenil-metanona o-metil-oxima (0.159 g, 0.52 mmol) e hidróxido de sodio (0.03 g, 0.75 mmol) en agua (1 ml). La RM se agitó a TA por 8 h. La RM se concentró, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.017 g, Rendimiento: 7.8%); Pureza: 94.19%.

Esquema 10:



Ejemplo 13

Ácido (1*R, 2R*)-2-[4-({3-[(*E, Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} amino) fenil] ciclopropanocarboxílico (13):



13

El Compuesto **13** se preparó usando ácido (1R, 2R)-2-{4-[(3-benzoilbencil) amino] fenil} ciclopropano carboxílico (0.5 g, 1.3 mmol), y metoxil amina hidrocloruro (0.56 g, 6.7 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 10.

Producto intermedio 27: Ácido (1*R, 2R*)-2-(4-nitrofenil)ciclopropanocarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético se cargaron 150 ml de HNO_3, se enfrió hasta 0 °C, se añadió ácido (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxílico (15 g, 92.593 mmol) en forma de porciones por media hora, la RM se llevó a la TA y se agitó por 3 h. Después del completamiento de la reacción, la RM se vertió en agua helada, se agitó por 30 min y se filtró el producto y se secó al vacío. El producto obtenido fue un sólido de color blanco (15 g, Rendimiento: 78.2%).

Producto intermedio 28: Metil (1*R*, 2*R*)-2-(4-nitrofenil) ciclopropanocarboxilato

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético se cargaron 120 ml de DMF. Al solvente agitado se añadió ácido (1R, 2R)-2-(4-nitrofenil) ciclo propano carboxílico (15 g, 72 mmol), K_2CO_3 (29 g, 217 mmol) y yoduro de metilo (5.5 ml, 86 mmol), se agitó a TA por 8 h. La RM se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (50 ml), agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido de color amarillo pálido (14 g, Rendimiento: 87.9%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 206.1 $(M-H)^+$.

Producto intermedio 29: Metil (1*R*, 2*R*)-2-(4-aminofenil) ciclopropanocarboxilato

A un matraz de hidrogenación parr con metanol (70 ml) y acetato de etilo (70 ml), se añadió metil (1R, 2R)-2-(4-nitrofenil) ciclo propano carboxilato (14 g, 63.3 mmol) y 10% Pd/C (2 g) bajo una atmósfera de N_2. La RM se hidrogenó a 40 psi por 5 h. La RM se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de un lecho de celita para eliminar Pd/C y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna rápida en gel de sílice (230/400 mesh), para dar el producto (4 g, Rendimiento: 33.1%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 192.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6.83-6.86(d, 2H), 6.58-6.61(d, 2H), 3.63(s, 3H), 2.36-2.39(m, 1H), 1.69-1.75(m, 1H), 1.42-1.49(m, 1H), 1.14-1.20(m, 1H).

Producto intermedio 30: ácido (1*R*, 2*R*)-2-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de metanol: y 5 ml de THF. Al solvente agitado, se añadió metil (1R, 2R)-2-(4-aminofenil) ciclo propano carboxilato (1 g, 5.23 mmol) y NaOH (0.627 g, 15.69 mmol) en agua (3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida. La RM se diluyó con 3 ml de agua, se enfrió hasta 0 °C, después se acidificó hasta pH 3 con 1N HCl, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se lavó agua (50 ml), y solución de salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (0.9 g, Rendimiento: 97.2%).

Producto intermedio 31: Ácido (1*R*, 2*R*)-2-{4-[(3-benzoilbencil) amino] fenil} ciclopropano carboxílico

Se preparó a partir de ácido (1R, 2R)-2-(4-aminofenil) ciclopropano carboxílico (0.7 g, 3.9 mmol) y [3-(bromometil) fenil] (fenil) metanona (0.9 g, 3.2 mmol) siguiendo el procedimiento

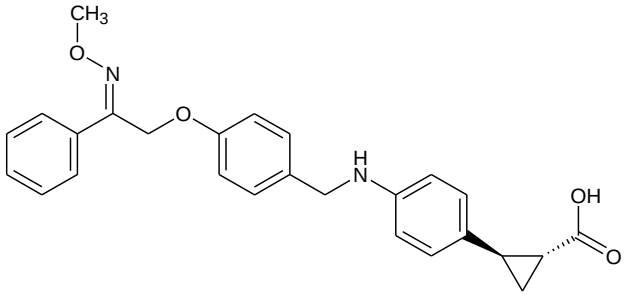
descrito en el Esquema 2 para el Producto intermedio 5. (0.5 g, Rendimiento: 39%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 372.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 13: ácido (1*R, 2R*)-2-[4-({3-[(*E, Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} amino) fenil] ciclopropanocarboxílico

Se preparó a partir de ácido (1R, 2R)-2-{4-[(3-benzoilbencil) amino] fenil} ciclopropanocarboxílico (0.5 g, 1.3 mmol), y metoxil amina hidrocloruro (0.56 g, 6.7 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 2 para el Compuesto **2** (0.01 g, Rendimiento: 1.9%); pureza : 94.46% (48.37% : 44.56%).

Ejemplo 14

Ácido (1*R*, 2*R*)-2-{4-[(4-{[(2*E*, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} ciclopropanocarboxílico (14):

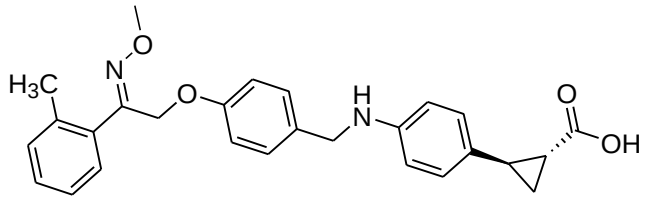


14

El Compuesto **14** se sintetizó a partir de metil (1R, 2R)-2-(4-aminofenil) ciclo propano carboxilato (0.3 g, 1.5 mmol) y 4-{[(2)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} benzaldehído (0.4 g, 1.5 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 10 (0.15 g, Rendimiento: 23.8%); pureza: 95.4%.

Ejemplo 15

Ácido (1*R*, 2*R*)-2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} bencil)amino]fenil}ciclopropanocarboxílico (15) :

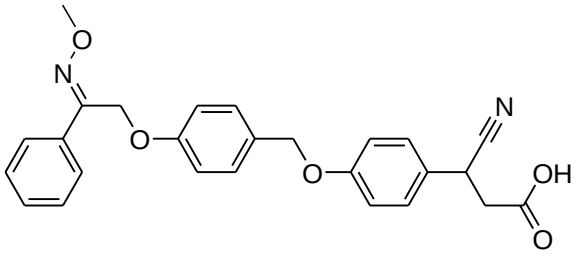


15

El Compuesto **15** se sintetizó a partir de metil (1R, 2R)-2-(4-aminofenil) ciclo propano carboxilato (0.18 g, 0.9 mmol) y 4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-(2-metilfenil) etil] oxi} benzaldehído (0.31g, 1.1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 3 (0.12 g, Rendimiento: 28%); Pureza: 91.26 %.

Ejemplo 16

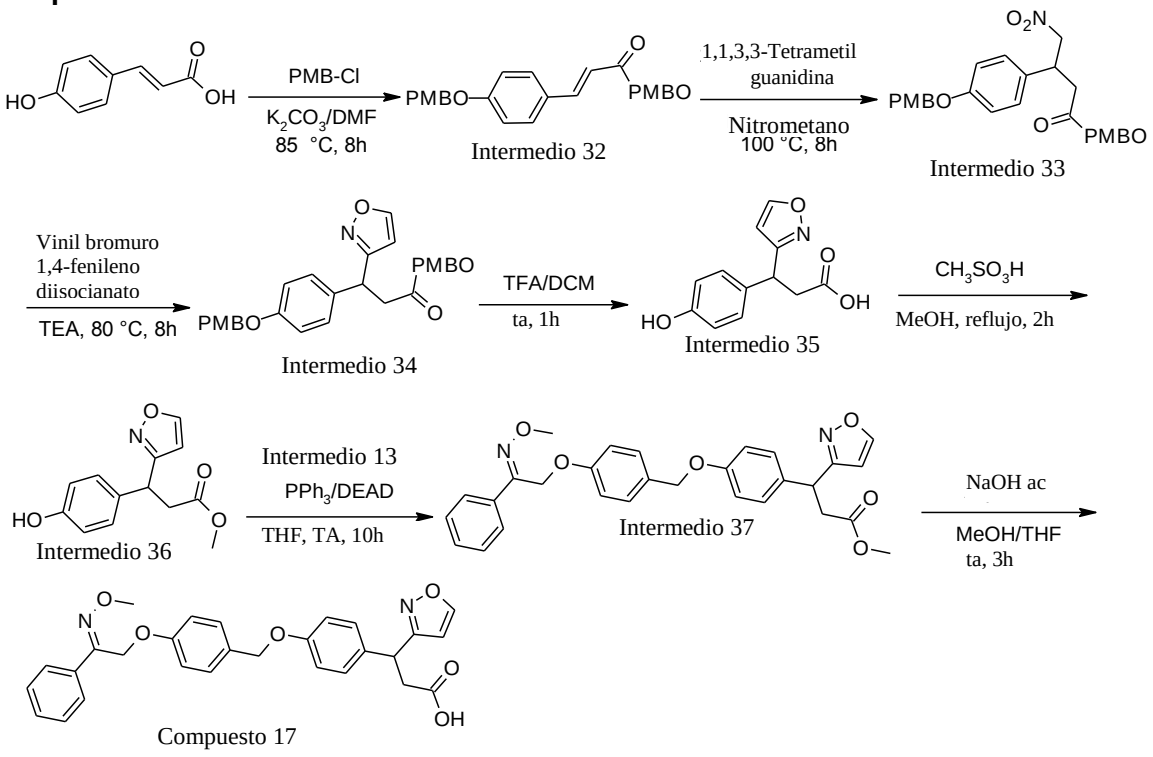
Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (16):



16

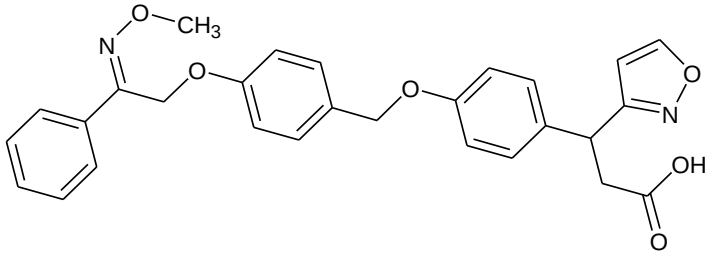
El Compuesto **16** se sintetizó a partir de (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.264 g, 0.98 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.2 g, 0.98 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.15 g, Rendimiento: 34.7%); Pureza: 98.2%:

Esquema 11:



Ejemplo 17

Ácido 3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoico (17) :



17

El Compuesto **17** se preparó usando metil 3-(4-hidroxifenil)-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato y (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 11.

Producto intermedio 32: 4-metoxibencil (2Z)-3-{4-[(4-metoxibencil) oxi] fenil} prop-2-enoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 25 ml de DMF. Al solvente agitado se añadieron ácido (2Z)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-enoico (2 g, 12.18 mmol), K_2CO_3 (6.67 g, 48.73 mmol) y 1-(cloro metil)-4-metoxibenceno(3.81 g, 24.36 mmol), se agitó a 85 °C por 8 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se concentró por eliminación

del solvente. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (4.5 g, Rendimiento: 91.83%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 403 $(M-H)^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.60(d, 1H), 7.35-7.38(d, 2H), 7.25-7.28(dd, 4H), 6.81-6.88(m, 5H), 5.09(s, 2H), 4.92(s, 2H), 3.73(s, 6H).

Producto intermedio 33: 4-metoxibencil 3-{4-[(4-metoxibencil) oxi] fenil}-4-nitrobutanoato

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de nitro etano. Al solvente agitado se añadió 4-metoxibencil (2E, 2Z)-3-{4-[(4-metoxibencil) oxi] fenil} prop-2-enoato (1 g, 2.47 mmol) y 1,1,3,3-tetrametil guanidina (0.14 g, 1.28 mmol), se agitó a TA por 8 h, después se aumentó la temperatura hasta 50 °C y se agitó por 3 h y después a 100 °C por 8 h. La RM se concentró por eliminación del solvente y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), el producto se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (0.4 g, Rendimiento: 58.82%). ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.29(d, 2H), 7.09-7.12(d, 2H), 7.01-7.04(d, 2H), 6.76-6.86(m, 6H), 4.91(s, 2H), 4.87(s, 2H), 4.46-4.62(m, 2H), 3.83-3.88(t, 1H), 3.74(s, 3H), 3.72(s, 3H), 2.66-2.69(d, 2H).

Producto intermedio 34: 4-metoxibencil 3-{4-[(4-metoxibencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de trietil amina. A esto, se añadió 4-metoxibencil 3-{4-[(4-metoxibencil) oxi] fenil}-4-nitrobutanoato (0.25 g, 0.537 mmol) y seguido por la adición de bromuro de vinilo (4 ml), 1,4-fenileno diisocianato (0.3 g, 1.87 mmol), se sometió a reflujo a 85 °C por 8 h. La RM se enfrió hasta TA, se precipitó un sólido. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo como un material gomoso de color marrón (0.1 g, Rendimiento: 40.2%). ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.17-8.18(d, 1H), 7.25-7.28(d, 2H), 7.05-7.11(t, 4H), 6.75-6.85(m, 6H), 5.97-5.98(d, 1H), 4.92(s, 2H), 4.86(s, 2H), 4.46-4.52(t, 1H), 3.73(s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.18-3.26(q, 1H), 2.85-2.93(q, 1H).

Producto intermedio 35: Ácido 3-(4-hidroxifenil)-3-(1,2-oxazol-3-il)propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 30 ml de DCM. Al solvente agitado, se añadió 4-metoxibencil 3-{4-[(4-metoxibencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato (3 g, 6.33 mmol) y se enfrió hasta 0 °C, a esto se añadió 30 ml de ácido trifluoroacético en forma de gotas. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida. La RM se diluyó con 30 ml de metanol, se precipitó un sólido. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo como un material gomoso (1.48 g, Rendimiento: 99 %). MS (ESI, 120 eV): m/z = 234.2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.23(d, 1H), 6.98-7.01(d, 2H), 6.67-6.70(d, 4H), 6.04-6.05(d, 1H), 4.42-4.47(t, 1H), 3.07-3.15(q, 1H), 2.75-2.83 (q, 1H).

Producto intermedio 36: Metil 3-(4-hidroxifenil)-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió ácido 3-(4-hidroxifenil)-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoico (1.48 g, 6.34 mmol) y se enfrió hasta 0 °C, se añadió 1 ml de ácido metanosulfónico. La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo por 2 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida y la masa cruda se disolvió en acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (0.69 g, Rendimiento: 44 %): MS (ESI, 120 eV) : m/z = 248.9 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.20(s, 1H), 7.01-7.04(d, 2H), 6.66-6.69(d, 2H), 6.00(d, 1H), 5.56(bro s, 1H), 4.46-4.51(t, 1H), 3.56(s, 3H), 3.17-3.25(q,1H), 2.83-2.91(q, 1H).

Producto intermedio 37: Metil 3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato

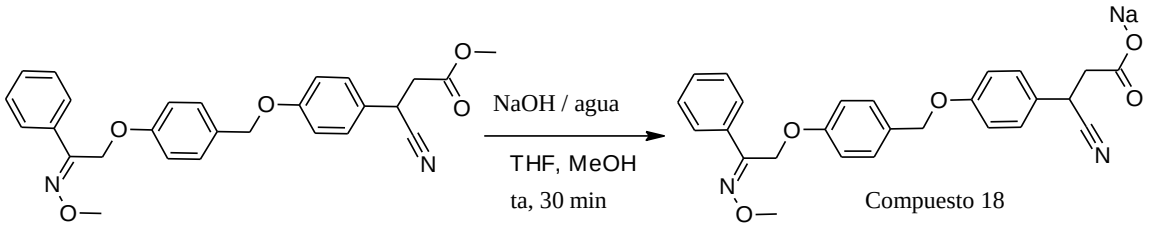
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó THF seco (5.0 ml) y metil 3-(4-hidroxifenil)-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato (0.18 g, 0.74 mmol). A la mezcla anterior se añadió (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.2 g, 0.74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 5 min. Trifenil fosfina (0.25 g, 0.96 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 0°C por 15 min seguido por la adición de diisopropilazadicarboxilato (0.19 g, 0.96 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a TA por 10 h, la RM se evaporó para eliminar la THF. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración del solvente y la purificación del residuo

resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo (ratio) como eluyente, dio el producto (0.1 g, Rendimiento: 27.47%) : MS (ESI, 120 eV) : m/z = 501.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.20(d, 1H), 7.57-7.60(t, 2H), 7.22-7.28(m, 5H), 7.07-7.10(d, 2H), 6.81-6.85(m, 4H), 5.99-6.00(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.47-4.52(t, 1H), 3.98(s, 3H),3.56(s, 3H), 3.18-3.26(q, 1H), 2.82-2.90(q, 1H).

Compuesto 17: Ácido 3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de metanol y 2 ml de THF. Al solvente agitado, se añadió metil 3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoato (0.1 g, 0.2 mmol) y NaOH (0.03 g, 0.6 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente se eliminó a presión reducida. La RM se diluyó con 2 ml de agua, se enfrió hasta 0 °C, después se acidificó hasta pH 3 con 1N HCl, y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó agua (20 ml), y solución de salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (0.015 g, Rendimiento: 15.5%), Pureza: 97.68%.

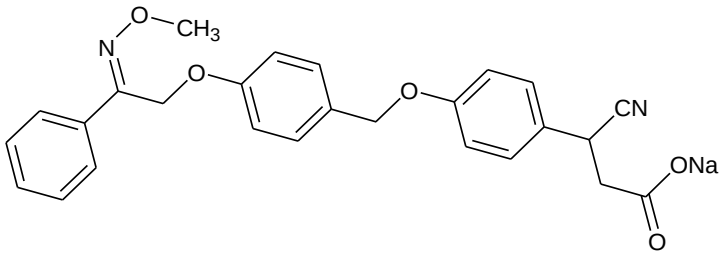
Esquema 12



Intermedio 38 Compuesto 18

Ejemplo 18

Sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-heniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}propanoato (18) :

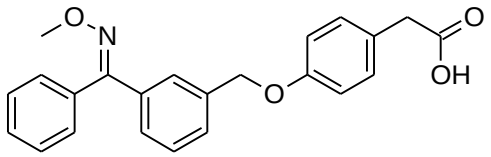


18

El Compuesto **18** se sintetizó a partir de (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.264 g, 0.98 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.2 g, 0.98 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5. (0.15 g, Rendimiento: 34.7%); Pureza: 99.9%.

Ejemplo 19

Ácido [4-({3-[(*E, Z*)-(metoxiimino) (fenil) metil] bencil} oxi) fenil] acético (19)

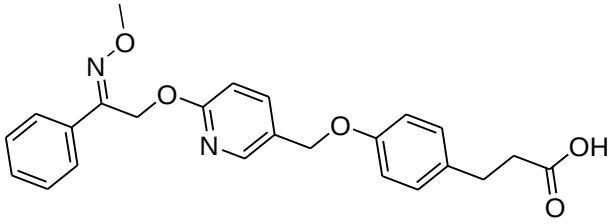


19

El Compuesto **19** se preparó usando (*E, Z*)-1-[3-(bromometil)fenil]-*N*-metoxi-1-fenilmetanimina (1.0 g, 3.635 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0. 553 g, 3.635 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 1. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (0.1 g, Rendimiento: 30.84 %); Pureza: 94.3%.

Ejemplo 20

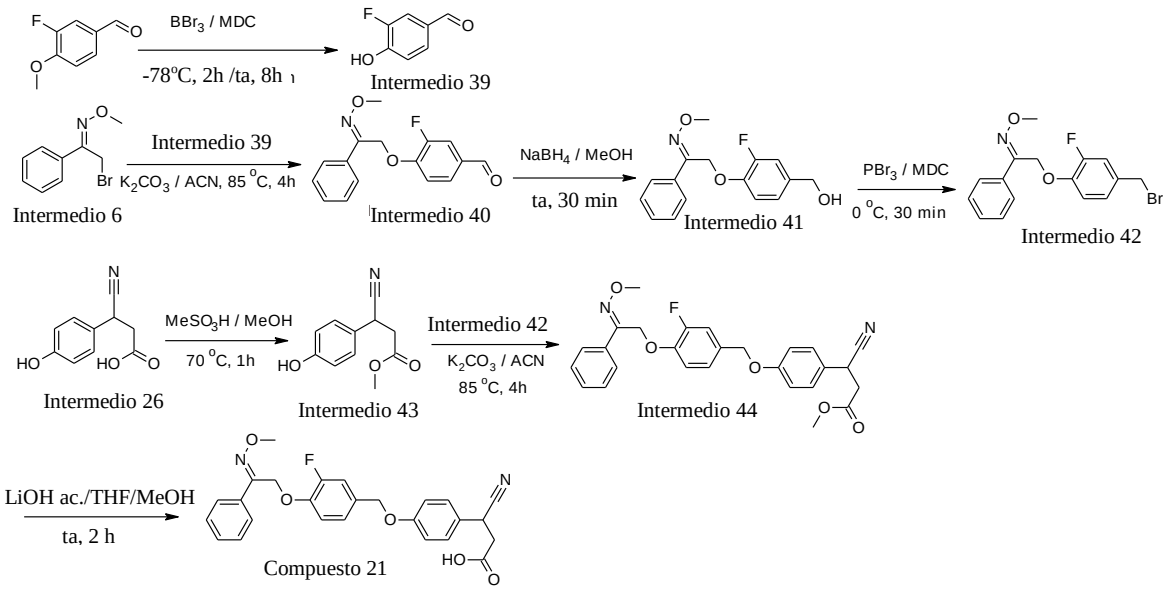
Ácido 3-{4-[(6-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} piridin-3-il) metoxi] fenil} propanoico (20)



20

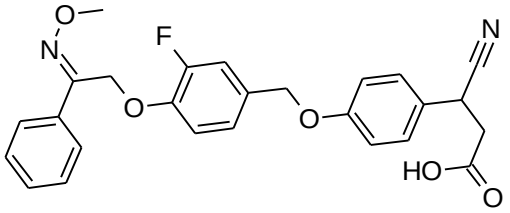
El Compuesto **20** se preparó usando (*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} piridin-3-il) metanol (0.34 g, 1.248 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.23 g, 1.248 mmol) y en lugar de DEAD se usó DIAD como un reactivo siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (0.08 g, Rendimiento: 45.93 %); Pureza: 84.8%.

Esquema 13



Ejemplo 21

Ácido 3-ciano-3-{4-[(3-fluoro-4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (21)



21

El Compuesto **21** se preparó usando metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil)-propanoato y (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil)-2-fluorofenoxi]-*N*-metoxi-1-feniletanimina siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13.

Producto intermedio 39: 3-Fluoro-4-hidroxibenzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (2 g, 12.97 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 ºC y tribromuro de boro (51 ml) se añadió en forma de gotas, se agitó por 2 h a la misma temperatura y se agitó a TA aproximadamente16 h. La mezcla de reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ a 0 ºC con adición lenta. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (20 ml). La capa

orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (20 ml), seguido por solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (1.0 g, Rendimiento: 54.94%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.77(s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.08-7.12 (t, 1H), 6.40(s, 1H).

Producto intermedio 40: 3-fluoro-4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 75 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron (1E, 1Z)-2-bromo-1-feniletanona O-metiloxima (1.1 g, 5.0 mmol), carbonato potásico (2.3 g, 15.00 mmol). A 0 ºC, 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (0.7 g, 5.0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a 85 °C por 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se filtró a través de un embudo sinterizado y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para destilar el solvente. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml X 3). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y solución de salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un líquido amarillo (1 g, Rendimiento: 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.86(s, 1H), 7.78-7.81(d, 1H), 7.64-7.68(m, 3H), 7.40-7.45(m, 4H), 5.45(s, 2H), 4.03(s, 3H).

Producto intermedio 41: (1E, 1*Z*)-2-[2-fluoro-4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 4 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió 3-fluoro-4-{[(2E,2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}benzaldehído (0.83 g, 2.89 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC y borohidruro sódico (0.16 g, 4.33 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se dejó agitar por 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (0.7 g, Rendimiento: 84.34%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.63 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 6.89-6.98(m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.97 (s, 3H).

Producto intermedio 42: (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil)-2-fluorofenoxi]-1-fenil etanona *O*-metiloxima

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargó con (3-fluoro-4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.45 g, 1.55 mmol) y DCM (4 ml). A la solución agitada, se añadió tribromuro de fósforo (0.5 ml, 3 eq) a 0 ºC y se agitó por 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y solución de salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (0.24 g, Rendimiento: 44.44%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.63(m, 2H), 7.27-7.29(m, 3H), 6.98-7.02(m, 2H), 6.86-6.91(t, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.33(s, 2H), 3.97 (s, 3H).

Producto intermedio 43: Metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó con metanol (15 ml). Al solvente agitado se añadió ácido 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoico (0.6 g, 3.1 mmol), seguido por la adición de ácido metanosulfónico (1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido amarillo pálido (0.6 g, Rendimiento: 93.3%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13-7.15(d, 2H), 6.75-6.78(d, 2H), 4.14-4.19(t, 1H), 3.65(s, 3H), 2.89-2.97(m, 1H), 2.71-2.79(m, 1H).

Producto intermedio 44: Metil 3-ciano-3-{4-[(3-fluoro-4-{[2E, (2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron (1E, 1Z)-2-[4-(bromometil)-2-fluorofenoxi]-N-metoxi-1-feniletanimina (0.24 g, 0.68 mmol), carbonato potásico (0.28 g, 2.0 mmol) a 0 ºC, se añadió en forma de gotas metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.14 g, 0.68 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se agitó a 85 °C por 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se filtró a través de un embudo sinterizado y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para destilar el solvente. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 5:95–30:70). El producto se obtuvo como un líquido amarillo (0.18 g, Rendimiento: 56.25%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.67(m,

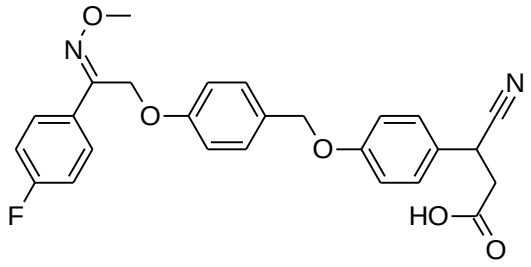
2H), 7.35-7.41(m, 5H), 7.18-7.28(m, 3H), 6.99-7.02 (d, 2H), 5.30(s, 2H),5.01(s, 2H), 4.42-4.47(q, 1H), 3.99-4.06(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.07-3.16(q, 1H), 2.90-2.97(q, 1H).

Compuesto 21: Ácido 3-ciano-3-{4-[(3-fluoro-4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil 3-ciano-3-{4-[(3-fluoro-4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-heniletil]oxi} bencil)oxi]fenil} propanoato (0.1 g, 0.21 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC e hidróxido de litio (0.03 g, 1.2 mmol) en agua (2 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. La sal obtenida se disolvió en agua (1 ml) se añadió y se extrajo con éter (5 ml). La capa acuosa se acidificó con 1N HCl para llegar a pH3 y se extrajo con éter (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó el solvente bajo Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un sólido gomoso (0.09 g, Rendimiento: 92.73%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 463.1 $(M+H)^+$; pureza por HPLC : 89.53%.

Ejemplo 22

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (22)

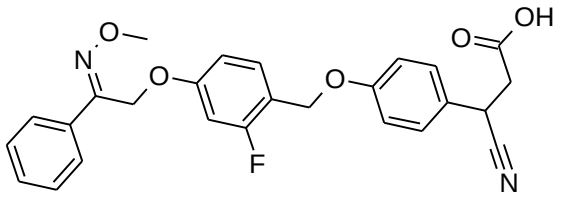


22

El Compuesto **22** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-1-(4-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-etanona *O*-metiloxima (0.212 g, 0.731 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.1 g, 0.487 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13 (0.02 g, Rendimiento: 44%); Pureza: 98.58%.

Ejemplo 23

Ácido 3-ciano-3-{4-[(2-fluoro-4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (23)

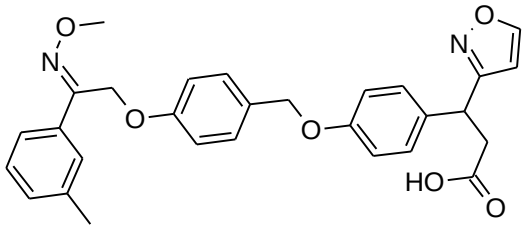


23

El Compuesto **23** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[3-fluoro-4-(hidroximetil)-fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.14 g, 0.397 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.0815 g, 0.397 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13 (0.04 g, Rendimiento: 41.23%); Pureza: 88.0%.

Ejemplo 24

Ácido 3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(3-metilfenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(1, 2-oxazol-3-il) propanoico (24)

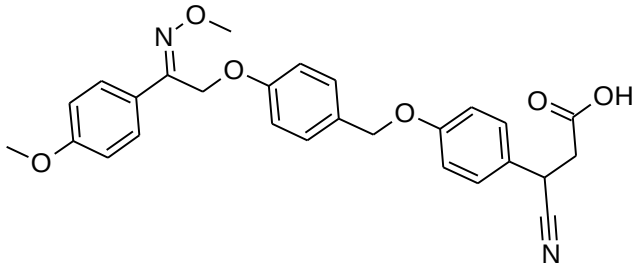


24

El Compuesto **24** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil) fenoxi]-*N*-metoxi-1-(3-metilfenil) etanimina (0.2 g, 0.5mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil)-3-(1,2-oxazol-3-il)propanoato (0.14 g, 0.56 mmol), en lugar de DEAD, se usó DIAD como un agente de acoplamiento siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 11 y 13 (0.04 g, Rendimiento: 14.0%); Pureza: 96.74%.

Ejemplo 25

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (25)

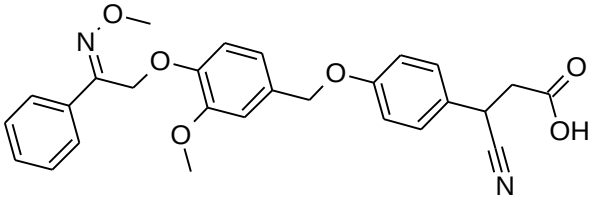


25

El Compuesto **25** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-1-(4-metoxifenil)-etanona *O*-metiloxima (0.2 g, 0.66 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.136 g, 0.66 mmol) y en lugar de DEAD, se usó DIAD como un agente de acoplamiento siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 11 (0.0038 g, Rendimiento: 3.01%); Pureza: 89.41%.

Ejemplo 26

Ácido 3-ciano-3-{4-[(3-metoxi-4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (26)

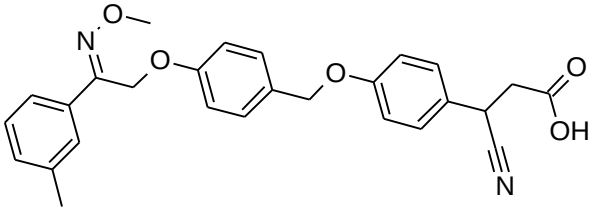


26

El Compuesto **26** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-2-metoxifenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.2 g, 0.66 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.136 g, 0.66 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 11 (0.0032 g, Rendimiento: 7.77%); Pureza: 95.56%.

Ejemplo 27

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(3-metilfenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (27)

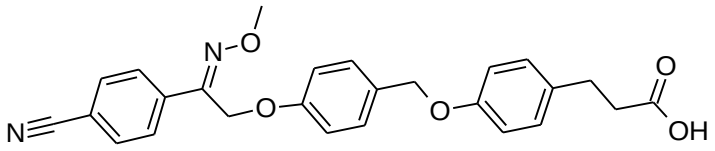


27

El Compuesto **27** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil) fenoxi]-*N*-metoxi-1-(3-metilfenil)etanimina (0.2 g, 0.5mmol) y metil 3-(4-hidroxi fenil)-3-(1,2-oxazol-3-il)propanoato (0.14 g, 0.56 mmol), en lugar de DEAD, se usó DIAD como un agente de acoplamiento. Después la hidrólisis de metil 3-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-(3-metilfenil) etil]oxi}bencil)oxi]fenil}-3-(1,2-oxazol-3-il)propanoato (0.150 g, 1.0 eq) con solución acuosa de NaOH (60 mg, 2.5 eq), siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 11 y 13 (0.04mg, 14.0%); Pureza: 96.2%.

Ejemplo 28

Ácido 3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (28)

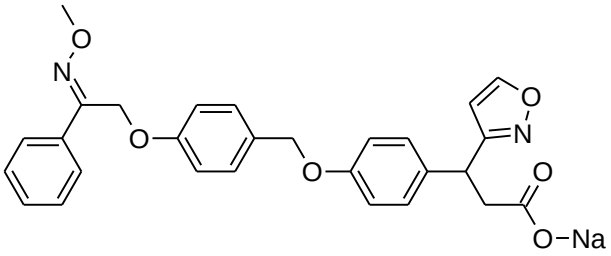


28

El Compuesto **28** se sintetizó a partir de 4-{(1E, 1Z)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-N-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.26 g, 0.668 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.144 g, 0.802 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13 (0.098 g, Rendimiento: 84%); Pureza: 93.06%.

Ejemplo 29

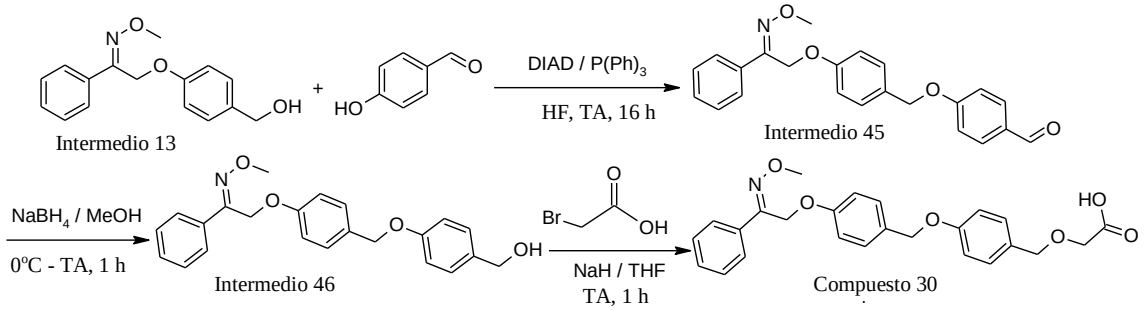
Sodio 3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(1,2-oxazol-3-il)propanoato(29)



29

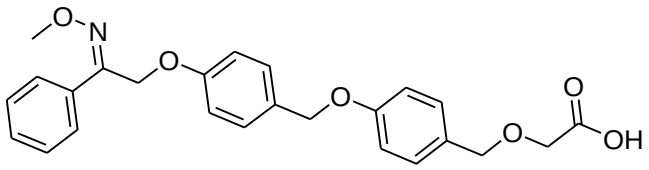
El Compuesto **29** se sintetizó a partir de ácido 3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-3-(1,2-oxazol-3-il)propanoico (0.07 g, 0.14 mmol) e hidróxido de sodio (0.0057 g, 0.14 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.052 g, Rendimiento: 71.2%); Pureza: 99.00%.

Esquema 14



Ejemplo 30

Ácido ({4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] bencil} oxi) acético (30)



30

El Compuesto **30** se sintetizó a partir de {4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}metanol (0.1 g, 0.26 mmol) y ácido bromoacético (0.022 g, 0.15 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 14(0.01 g, Rendimiento: 6.25%); Pureza: 59.30%.

Producto intermedio 45: 4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó THF seco (5.0 ml) y (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (1.5 g, 5.5 mmol), a la mezcla anterior se añadió 4-hidroxibenzaldehído (0.81 g, 6.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 5 min. Trifenil fosfina (1.88 g, 7.15 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 0 °C por 15 min seguido por la adición de diisopropilazadicarboxilato (1.44 g, 7.15 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a TA por 16 h, la RM se evaporó para eliminar the THF. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración del solvente a presión reducida dio el producto (0.7 g, Rendimiento: 35.0%).

Producto intermedio 46: {4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino) -2-feniletil]oxi} bencil) oxi]fenil}metanol

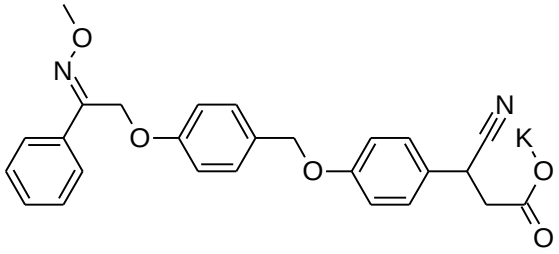
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió 4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] benzaldehído (0.7 g, 1.86 mmol), la RM se enfrió hasta 0 °C y borohidruro sódico(0.105 g, 2.79 mmol) se añadió en forma de porciones durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA por 1h. La RM se apagó con solución de $NaHCO_3$ (40 ml 10% solución en agua) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida para producir el producto (0.7 g, Rendimiento: 100.0%).

Compuesto 30: Ácido ({4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] bencil} oxi) acético

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 12 ml THF. Al solvente agitado se añadió hidruro sódico (0.015 g, 0.6 mmol), se añadió en forma de porciones a 0 ^{o}C y se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Después {4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} metanol (0.1 g, 0.26 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 13 h. La mezcla de reacción se apagó con agua a 0 ºC, se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.01 g, rendimiento 6.25%).

Ejemplo 31

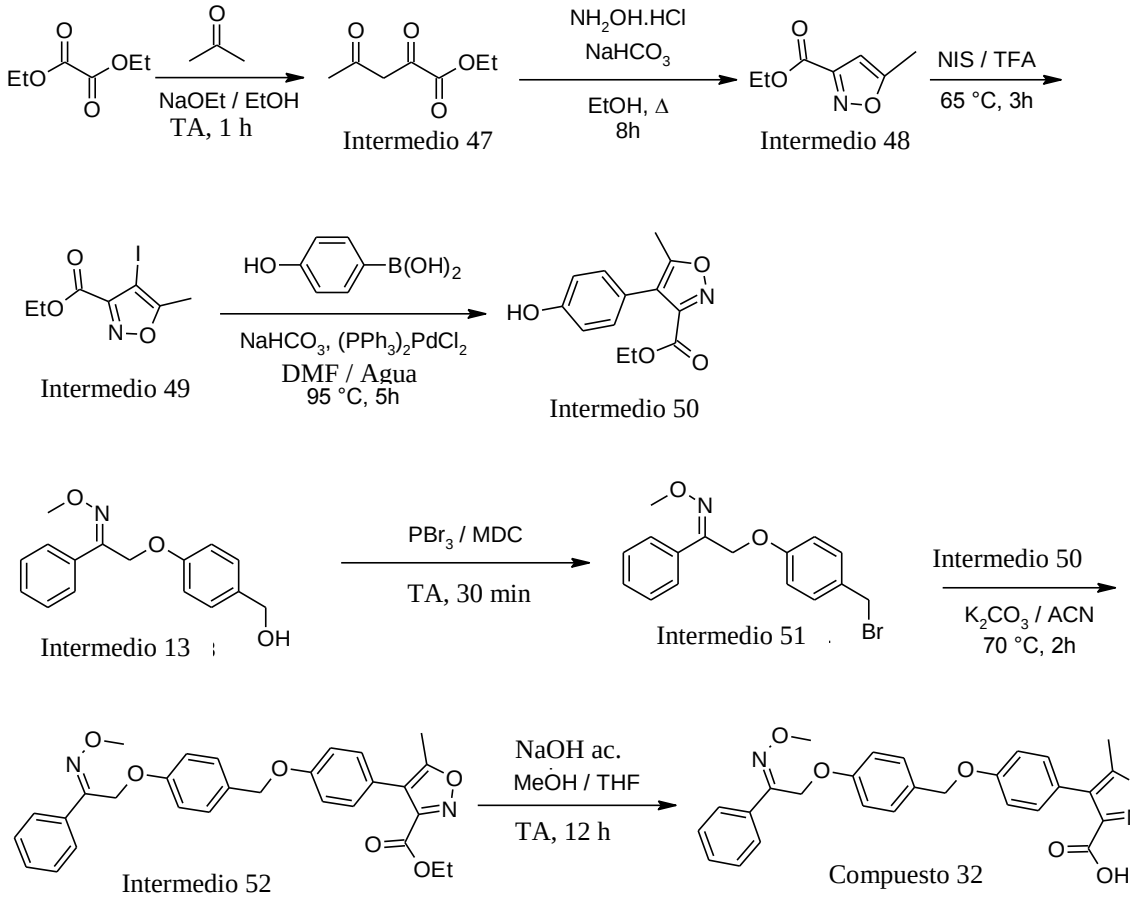
Potassium 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (31)



31

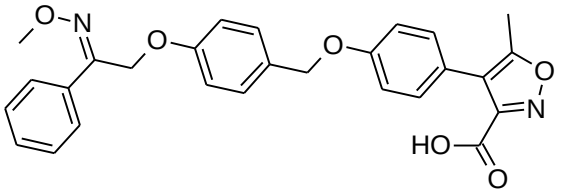
El Compuesto **31** se sintetizó a partir de etil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoato (0.5 g, 1.06 mmol) e hidróxido de potasio (0.093 g, 1.66 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.4 g, Rendimiento: 78.34%); Pureza: 99.27%.

Esquema 15



Ejemplo 32

Ácido 4-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-5-metil-1, 2-oxazol-3-carboxílico (32)



32

El Compuesto **32** se preparó usando etil 4-(4-hidroxifenil)-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxilato y (1*E, 1Z*)-2-[3-(bromometil)fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 15.

Producto intermedio 47: Etil 2, 4-dioxopentanoato

A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 25 ml de etanol. Al solvente agitado se añadió piezas de metal de sodio (0.86 g, 37 mmol) lentamente a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, oxalato de dietilo (5 g, 34.2 mmol) en acetona (10 ml) se añadió en forma de gotas. Durante la adición, la mezcla de reacción se cambió a color amarillo. Después de la adición, se observó una masa espesa, se añadió etanol (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró; los sólidos se disolvieron en agua helada (50 ml), se acidificó con ácido sulfúrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y las trazas del solvente se eliminaron por trituración con n-hexano. El producto se obtuvo como un líquido marrón (3.2 g, Rendimiento: 59.2%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.46(s, 2H), 4.02-4.09 (q, 2H), 1.89(s, 3H), 1.18-1.22(t, 3H).

Producto intermedio 48: Etil 5-metil-1, 2-oxazol-3-carboxilato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador y un agitador magnético se cargaron 10.5 ml de etanol. Al solvente agitado se añadieron etil 2,4-dioxopentanoato (2.5 g, 15 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (1.09 g, 15 mmol) y bicarbonato sódico (1.32 g, 15 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 ºC por 8 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la reacción, el solvente se evaporó de la mezcla de reacción. Se añadió acetato de etilo (50 ml); la capa orgánica se lavó con agua (50 ml), seguido por solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (1 g, Rendimiento: 40.08%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.34(s, 1H), 4.33-4.40 (q, 2H), 2.43(s, 3H), 1.32-1.37(t, 3H).

Producto intermedio 49: Etil 4-yodo-5-metil-1, 2-oxazol-3-carboxilato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con a agitador magnético se cargaron 1 ml de TFA. Al solvente agitado se añadieron etil 5-metil-1,2-oxazol-3-carboxilato (0.1 g, 0.6 mmol) y N-yodosuccinimida (0.289 g, 1.2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC por 3 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), la capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), solución de tiosulfato (10 ml), agua (25 ml) y finalmente con solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido marrón (0.12 g, Rendimiento: 66.2%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.36-4.43 (q, 2H), 2.49(s, 3H), 1.34-1.39(t, 3H).

Producto intermedio 50: Etil 4-(4-hidroxifenil)-5-metil-1, 2-oxazol-3-carboxilato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con a agitador magnético se cargó DMF (2.5 ml). Al solvente agitado se añadieron ácido 4-hidroxifenilborónico (0.2 g, 0.7 mmol), etil 4-yodo-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxilato (0.116 g, 0.8 mmol), bicarbonato sódico (0.18 g, 2.1 mmol) y agua (0.08 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla de reacción se purgó con argón por 15 minutos. A esto se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.05 g, 0.07 mmol) y se purgó con argón por 10 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 95 ºC por 5 h bajo una atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó a través de cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido color blanco hueso (0.1 g, Rendimiento: 57%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.13 (d, 2H), 6.80-6.82 (d, 2H), 5.14(s, 1H), 4.25-4.32(q, 2H), 2.36(s, 3H), 1.23-1.28(t, 3H).

Producto intermedio 51: (1E, 1Z)-2-[4-(bromometil) fenoxi]-1-feniletanona O-metiloxima

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió (1E, 1Z)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona O-metiloxima (0.5 g, 1.84 mmol). A 0 ºC, tribromuro de fósforo (0.746 g, 2.76 mmol) se añadió en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido gomoso amarillento (0.4 g, Rendimiento: 65%).

Producto intermedio 52: Etil 4-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxilato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron etil 4-(4-hidroxifenil)-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxilato (0.1 g, 0.4 mmol), carbonato potásico (0.178 g, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, (1Z)-2-[4-(bromometil)fenoxi]-1-feniletanona O-metiloxima (0.143 g, 0.4 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a 70 °C por 2 h. La mezcla de reacción

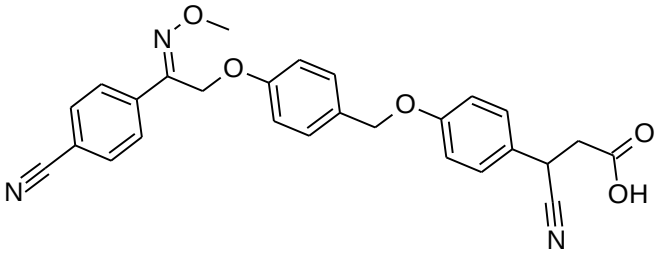
se concentró para destilar el solvente, se diluyó con agua (10 ml), se añadió y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.11 g, Rendimiento: 54%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.62(m, 2H), 7.26-7.34(m, 5H), 7.14-7.17(d, 2H), 6.92-6.95(d, 2H), 6.85-6.88(d, 2H), 5.14(s, 2H), 4.93(s, 2H), 4.24-4.31(q, 2H), 3.99(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.21-1.26(t, 3H).

Compuesto 32: Ácido 4-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxílico

A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil 4-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxilato (0.11 g, 0.2 mmol), etanol (3 ml) e hidróxido de sodio (0.035 g, 0.9 mmol) en agua (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó, la sal de sodio se lavó con éter de dietilo (5 ml); la capa acuosa se acidificó con 1N HCl hasta pH 2.0 y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó a través de cromatografía de columna en gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido pegajoso amarillo pálido (0.045 g, Rendimiento: 38.8%).

Ejemplo 33

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (33)



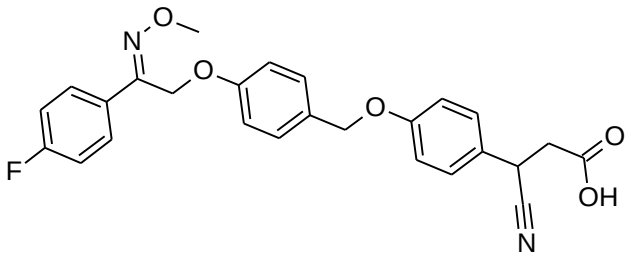
33

El Compuesto **33** se sintetizó a partir de 4-{(1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.328 g, 0.9 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato

(0.2 g, 0.9 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.04 g, Rendimiento: 13.73%); Pureza: 78.04%.

Ejemplo 34

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (34)

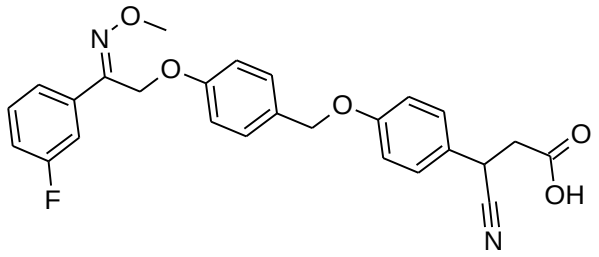


34

El Compuesto **34** se sintetizó a partir de (1*Z*)-1-(4-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi] etanona *O*-metiloxima (0.4 g, 1.46 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.3 g, 1.46 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.06 g, Rendimiento: 15.46%); Pureza: 95.29%.

Ejemplo 35

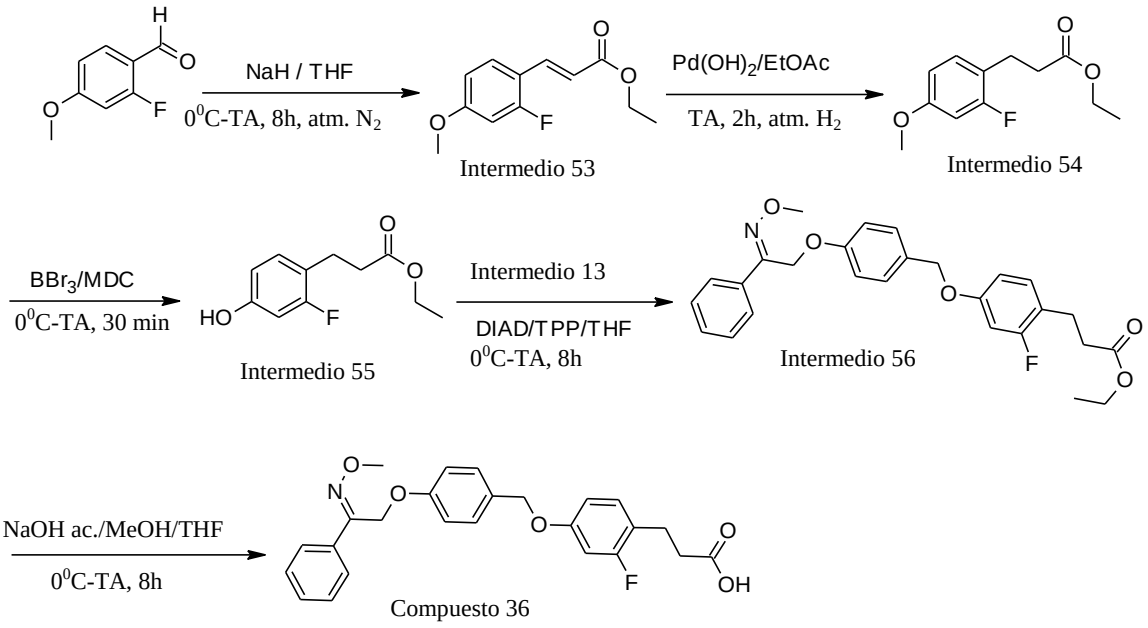
Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(3-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (35)



35

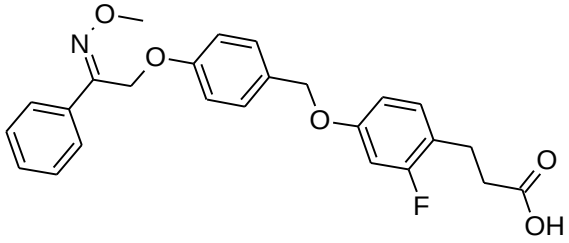
El Compuesto **35** se sintetizó a partir de (1*Z*)-1-(3-fluorofenil)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi] etanona *O*-metiloxima (0.5 g, 1.8 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.372 g, 1.8 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.1 g, Rendimiento: 18.73%); Pureza: 95.1%.

Esquema 16



Ejemplo 36

Ácido 3-{2-Fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (36)



36

El Compuesto **36** se preparó usando metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato y (1*Z*)-2-[4-(bromometil)-2-fluorofenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 16 (0.186 g, Rendimiento: 65.97%). Pureza: 98.88%.

Producto intermedio 53: Etil (*2Z*)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil) acrilato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 25 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió hidruro sódico (0.39 g, 16.2 mmol) en forma de porciones a 0 ºC, seguido por trietil fosfonoacetato (2.9 g, 12.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 30 minutos. A la solución agitada, 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1 g, 6.4 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en

hielo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (1.2 g, Rendimiento: 82.49%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.70(d, 1H), 7.35-7.41(t, 1H), 6.54-6.66(m, 2H), 6.31-6.37(d, 1H), 4.15-4.22(q, 2H), 3.76(s, 3H), 1.24-1.29(t, 3H).

Producto intermedio 54: Etil 3-(2-fluoro-4-metoxifenil) propanoato

A un matraz agitador parr de 500 ml se cargó etil (2E, 2Z)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil) prop-2-enoato (0.5 g, 2.2 mmol) y acetato de etilo (15 ml) y se purgó con nitrógeno por 10 minutos. Se añadió hidróxido de paladio (20%) y se mantuvo para hidrogenación a 50 psi por 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó minuciosamente con acetato de etilo (25 ml) y se concentró para destilar el solvente. El producto se obtuvo como un sólido marrón (0.462 g, Rendimiento: 91.58%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00-7.06 (t, 1H), 6.50-6.56(m, 2H), 4.01-4.09(q, 2H), 3.70(s, 3H), 2.81-2.86(t, 2H), 2.49-2.54(t, 2H), 1.14-1.19(t, 3H).

Producto intermedio 55: Etil 3-(2-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió etil 3-(2-fluoro-4-metoxifenil) propanoato (0.45 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y tribromuro de boro (0.45 ml) se añadió en forma de gotas. Después de se agitó por 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó con etanol (1 ml) a 0 ºC con adición lenta. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), seguido por solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.421 g, Rendimiento: 99.75%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93-6.99 (t, 1H), 6.43-6.48(m, 2H), 5.54(s, 1H), 4.02-4.09(q, 2H), 2.79-2.85(t, 2H), 2.50-2.55(t, 2H), 1.14-1.19(t, 3H).

Producto intermedio 56: Etil 3-{2-fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó tetrahidrofurano (10 ml). Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.524 g, 1.93 mmol), etil 3-(2-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato (0.41 g, 1.93

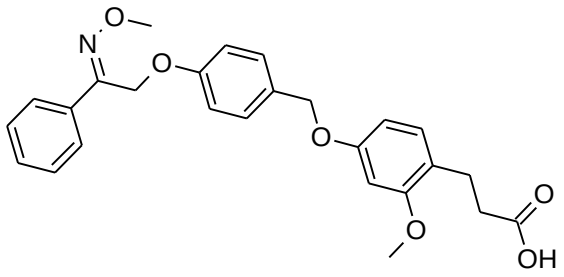
mmol) y trifenilfosfina (0.608 g, 2.32 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, diisopropilazocarboxilato (0.43 g, 2.12 mmol) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró; se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (10 ml). El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.324 g, Rendimiento: 36.02%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 466.2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.61(m, 2H), 7.27-7.29(m, 3H), 7.22-7.25(m, 2H), 6.99-7.05(m, 1H), 6.83-6.86(d, 2H), 6.55-6.61(m, 2H), 5.13(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.01-4.08(q, 2H), 3.99(s, 3H), 2.80-2.85(t, 2H), 2.48-2.54(t, 2H), 1.14-1.18(t, 3H).

Compuesto 36: ácido 3-{2-Fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 1 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron etil 3-{2-fluoro-4-[(4-{[(2e, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoato (0.3 g, 0.64 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (0.13 g, 3.2 mmol) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. Se añadió agua (1 ml) y se extrajo con éter (5 ml). La capa acuosa se acidificó con 1N HCl para llegar a pH3 y se extrajo con éter (5 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (5 ml), el solvente se destiló y se secó. El producto se obtuvo como un sólido color blanco hueso (0.186 g, Rendimiento: 65.97%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 438.1 $(M+H)^+$; pureza por HPLC : 98.88% ;

Ejemplo 37

Ácido 3-{2-Metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (37)

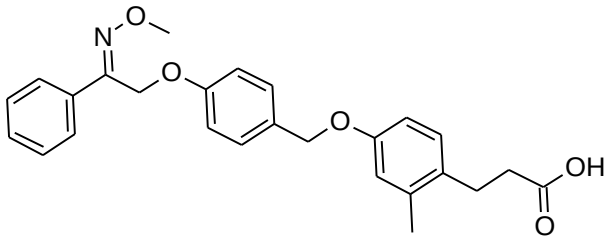


37

El Compuesto **37** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.4 g, 1.197 mmol) y metil 3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)propanoato (0.268 g, 1.197 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13 (0.2 g, Rendimiento: 89%); Pureza: 99.31%.

Ejemplo 38

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2-metilfenil} propanoico (38)

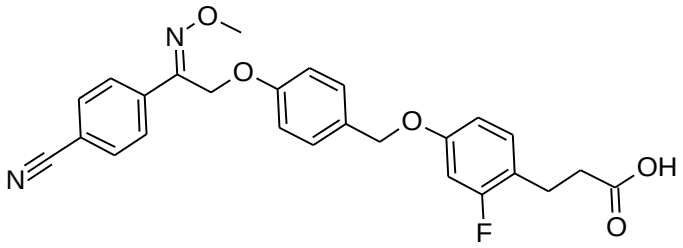


38

El Compuesto **38** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.45 g, 1.7 mmol) y metil 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato (0.34 g, 1.7 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 15 (0.003 g, Rendimiento: 8.0%); Pureza: 98.24%.

Ejemplo 39

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi]-2-fluorofenil} propanoico (39)

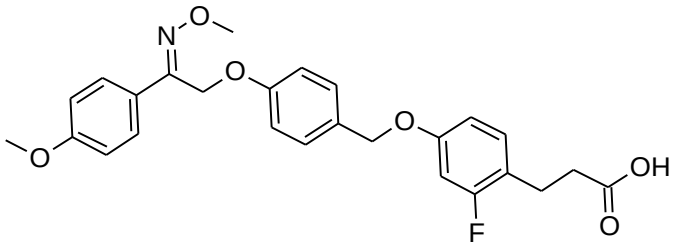


39

El Compuesto **39** se sintetizó a partir de 4-{(1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.4 g, 1.4 mmol) y metil 3-(2-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato (0.3 g, 1.4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13 (0.074 g, Rendimiento: 50.19%); Pureza: 93.47%.

Ejemplo 40

Ácido 3-{2-Fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (40)

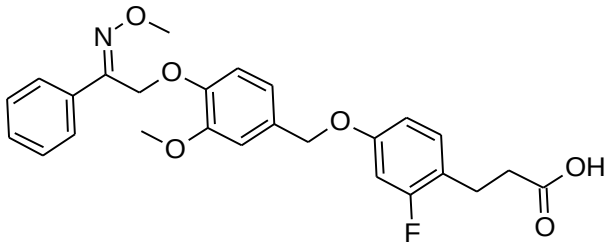


40

El Compuesto **40** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroxi metil)fenoxi]-1-(4-metoxifenil)etanona *O*-metiloxima (0.25 g, 0.84 mmol) y metil 3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato (0.2 g, 0.94 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.1 g, Rendimiento: 71.00%); Pureza: 98.10%.

Ejemplo 41

Ácido 3-{2-Fluoro-4-[(3-metoxi-4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (41)

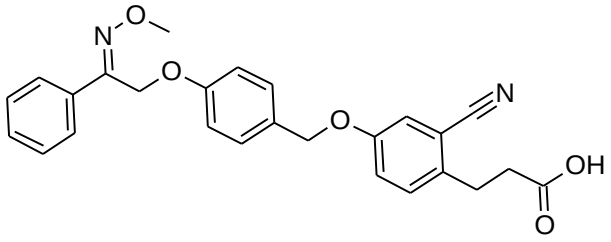


41

El Compuesto **41** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-2-metoxifenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.464 g, 1.54 mmol) y metil 3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato (0.327 g, 1.54 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 11 (0.13 g, Rendimiento: 47.00%); Pureza: 89.09%.

Ejemplo 42

Ácido 3-{2-ciano-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (42)

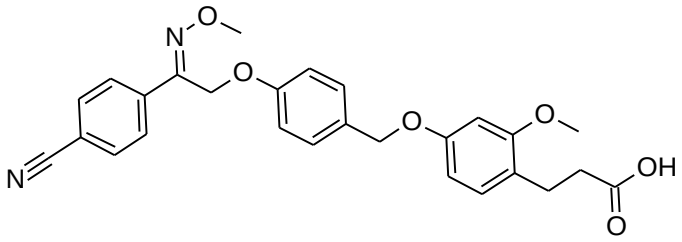


42

El Compuesto **42** se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.034 g, 0.1 mmol) y metil 3-(2-ciano-4-hidroxifenil)propanoato (0.026 g, 0.2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.0025 g, Rendimiento: 12.89%); Pureza: 76.00%.

Ejemplo 43

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi]-2-metoxifenil} propanoico (43)

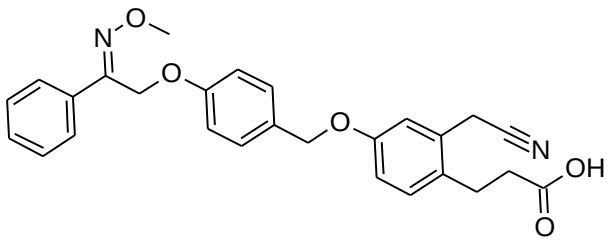


43

El Compuesto **43** se sintetizó a partir de 4-{(1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.563 g, 1.9 mmol) y metil 3-(4-hidroxi-2-metoxifenil) propanoato (0.4 g, 1.9 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.27 g, Rendimiento: 71.5%); Pureza: 94.96%.

Ejemplo 44

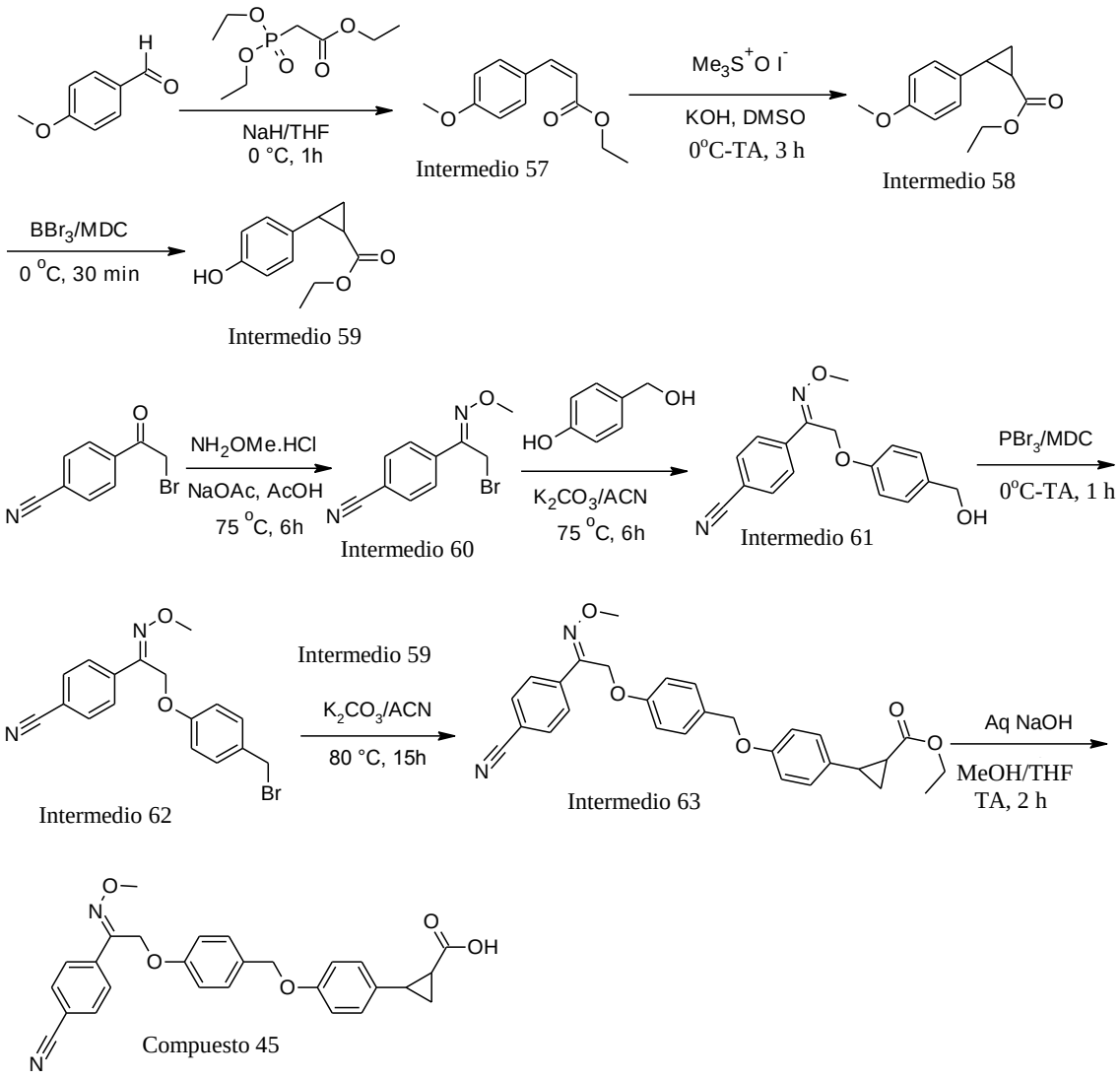
Ácido 3-{2-(cianometil)-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (44)



44

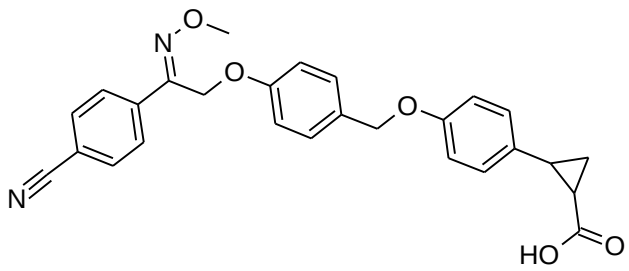
El Compuesto **44** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.3 g, 1.28 mmol) y metil 3-[2-(cianometil)-4-hidroxifenil] propanoato (0.348 g, 1.28 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.1 g, Rendimiento: 71.00%); Pureza: 92.72%.

Esquema 17



Ejemplo 45

Ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (45)



45

El Compuesto **45** se preparó a partir de etil 2-(4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxilato (0.1 g, 0.48 mmol), y 4-{(1*Z*)-2-[4-(bromometil) fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.175 g, 0.48 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 17.

Producto intermedio 57: Etil (2*Z*)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoato

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético se cargaron 160 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió etil fosfonoacetato (16.5 g, 73.6 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidruro sódico(2.65 g, 110 mmol) se añadió en forma de porciones, se agitó por 15 minutos a la misma temperatura. Después 4-metoxibenzaldehído (5 g, 36.0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con agua a 0 ºC con adición lenta, se agitó por 10 minutos. Las capas se separaron; acetato de etilo (50 ml) se añadió a la capa acuosa y se extrajeron las capas. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un semisólido amarillo pálido (7.4 g, Rendimiento: 98.76%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.60 (d, 1H), 7.39-7.42(d, 2H), 6.82-6.85(d, 2H), 6.21-6.26(d, 1H), 4.15-4.22(q, 2H), 3.76(s, 3H), 1.24-1.28(t, 3H).

Producto intermedio 58: Etil 2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 14 ml de dimetilsulfóxido. Al solvente agitado se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1.53 g, 6.93 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y hidróxido de potasio en polvo (0.42 g, 7.49 mmol) se añadió en forma de porciones, se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió etil (2*Z*)-3-(4-metoxifenil)-acrilato (1.3 g, 6.31 mmol). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se añadió éter de dietilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente. El producto se obtuvo como un sólido rosa pálido (0.6 g, Rendimiento: 43.22%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.95-6.98(d, 2H), 6.74-6.77(d, 2H), 4.06-4.13(q, 2H), 3.72(s, 3H), 2.38-2.44(m, 1H), 1.72-1.78(m, 1H), 1.43-1.61(m, 2H), 1.25-1.29(t, 3H).

Producto intermedio 59: Etil 2-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió etil 2-(4-metoxifenil) ciclopropanocarboxilato (0.9 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y tribromuro de boro (0.9 ml) se añadió en forma de gotas, se agitó por 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se apagó por la adición de etanol en forma de gotas a 0 ºC. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; agua se añadió al producto crudo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (25 ml), seguido por solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido amarillo pálido (0.3 g, Rendimiento: 35.6%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27(s, 1H), 6.94-6.97(d, 2H), 6.64-6.67(d, 2H), 4.05-4.12(q, 2H), 2.28-2.36(m, 1H), 1.75-1.80(m, 1H), 1.35-1.41(m, 2H), 1.15-1.28(t, 3H).

Producto intermedio 60: 4-[(1*Z*)-2-bromo-N-metoxietanimidoil]-benzonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador magnético se cargaron 300 ml de ácido acético. Al solvente agitado se añadieron 4-(bromoacetil)-benzonitrilo (40 g, 178 mmol), hidrocloruro de O-metoxilamina (22.36 g, 267 mmol), seguido por acetato sódico (21.96 g, 267 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC por 6 h. La mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 usando solución de $NaHCO_3$ saturada (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml X 3), la capa orgánica se lavó con agua (200 ml), seguido por solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente. El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido (19 g, Rendimiento: 42.06%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.78 (d, 2H), 7.61-7.64(d, 2H), 4.46(s,2H), 4.06(s, 3H).

Producto intermedio 61: 4-{(1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)-fenoxi]-*N*-metoxi etanimidoil}-benzonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador mecánico se cargaron 200 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron 4-[(1E, 1*Z*)-2-bromo-N-metoxietanimidoil]-benzonitrilo (19 g, 75 mmol), 4-(hidroximetil)-fenol (9.31 g, 75 mmol), seguido por carbonato potásico (31.1 g, 225 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC por 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró para destilar el solvente; se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), seguido por solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente. El producto se obtuvo como un líquido amarillo (12.2 g, Rendimiento: 54.83%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.74 (d, 2H), 7.55-7.57(d, 2H), 7.19-7.21(d, 2H), 6.79-6.81(d, 2H), 5.14(s, 2H), 4.53-4.55(d, 2H), 4.02(s, 3H).

Producto intermedio 62: 4-{(1*Z*)-2-[4-(bromometil)fenoxi]-*N*-metoxi etan imidoil} benzonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 50 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió 4-{(1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-*N*-metoxietan imidoil} benzonitrilo (0.2 g, 6.0 mmol) a 0 ºC, tribromuro de fósforo (0.1 ml, 9.0 mmol) se añadió en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente por 1h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido gomoso amarillento (0.2 g, Rendimiento: 90.9%).

Producto intermedio 63: Etil 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron etil 2-(4-hidroxi fenil)ciclopropanocarboxilato (0.1 g, 0.48 mmol), carbonato potásico (0.2 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, 4-{(1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil)fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil}benzonitrilo (0.175 g, 0.48 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a 70 °C por 15 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente, se diluyó con agua (10 ml), se añadió y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera

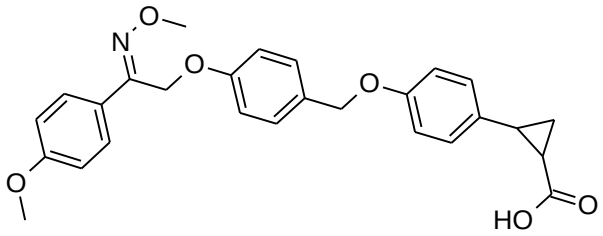
saturada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.19 g, Rendimiento: 82.6%).

Compuesto 45: Ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 30 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió etil 2-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato (0.07 g, 0.16 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (0.7 g, 0.8 mmol) en agua (5 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó por 4 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml) y se agitó por 10 minutos. La capa orgánica se eliminó y el producto crudo se acidificó con solución saturada de ácido cítrico para llegar a pH6. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.012 g, Rendimiento: 18.5%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 455.1 $(M-H)^+$; pureza por HPLC : 97.19%; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.80-7.89(m, 4H), 7.32-7.35(d, 2H), 7.05-7.08(d, 2H), 6.87-6.91(m, 4H), 5.27(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.27-2.35(m, 1H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.23-1.41(m, 2H).

Ejemplo 46

Ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (46)

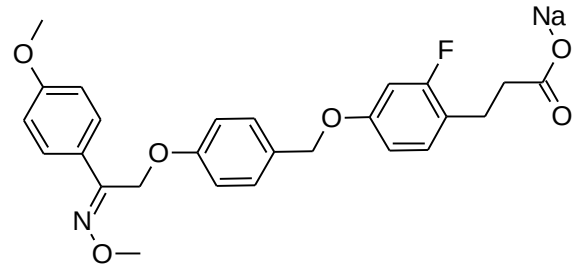


46

El Compuesto **46** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-(4-metoxifenil)etanona *O*-metiloxima (0.146 g, 0.48 mmol) y etil 2-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato (0.1 g, 0.4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.01 g, Rendimiento: 13.26%); Pureza: 92.24%.

Ejemplo 47

Sodio 3-{2-fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (47)

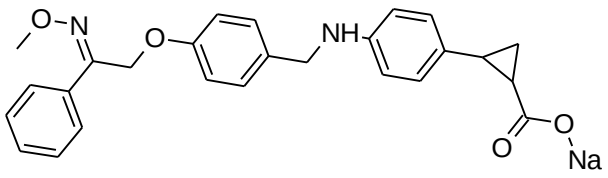


47

El Compuesto **47** se sintetizó a partir de hidróxido de sodio (0.007 g, 0.18 mmol) y ácido 3-{2-fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.087 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.07 g, Rendimiento: 79.00%); Pureza: 99.79%.

Ejemplo 48

Sodio 2-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} ciclopropanocarboxilato (48)

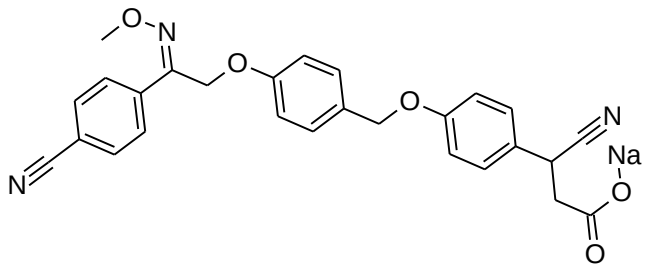


48

El Compuesto **48** se sintetizó a partir de ácido 2-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) amino] fenil} ciclopropanocarboxílico (0.093 g, 0.216 mmol) e hidróxido de sodio (0.0086 g, 0.216 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.075 g, Rendimiento: 81.50%); Pureza: 91.51%.

Ejemplo 49

Sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (49)

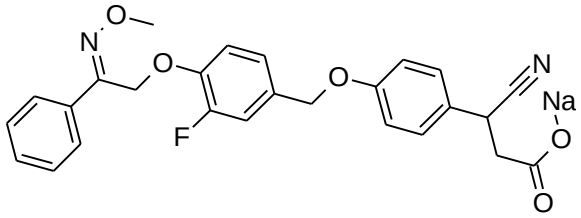


49

El Compuesto **49** se sintetizó a partir de ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (1.5 g, 3 mmol) e hidróxido de sodio (0.3 g, 1M solución) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.51 g, Rendimiento: 34.40%); Pureza: 98.20%.

Ejemplo 50

Sodio 3-ciano-3-{4-[(3-fluoro-4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (50)

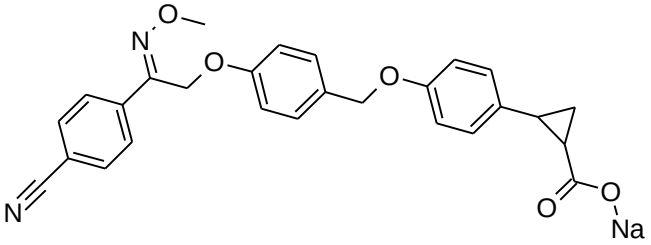


50

El Compuesto **50** se sintetizó a partir de ácido 3-ciano-3-{4-[(3-fluoro-4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.08 g, 0.0002 mmol) e hidróxido de sodio (0.01 g, 1M solución) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.072 g, Rendimiento: 82.76%); Pureza: 88.00%.

Ejemplo 51

Sodio 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato (51)

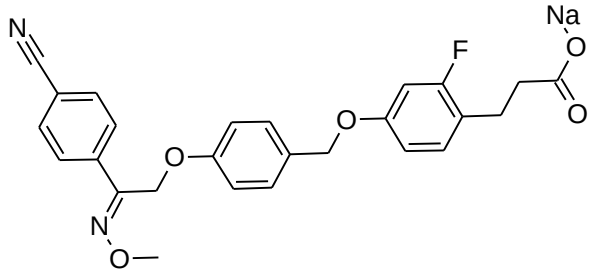


51

El Compuesto **51** se sintetizó a partir de hidróxido de sodio (0.04 g, 0.96 mmol) y ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (0.22 g, 0.48 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.15 g, Rendimiento: 72.40%); Pureza: 90.60%.

Ejemplo 52

Sodio 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi]-2-fluorofenil} propanoato (52)

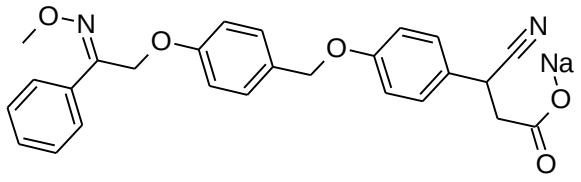


52

El Compuesto **52** se sintetizó a partir de ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi]-2-fluorofenil} propanoico (0.06 g, 0.12 mmol) e hidróxido de sodio (0.0049 g, 0.12 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.046 g, Rendimiento: 85.2%); Pureza: 88.58%.

Ejemplo 53

Sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (53)

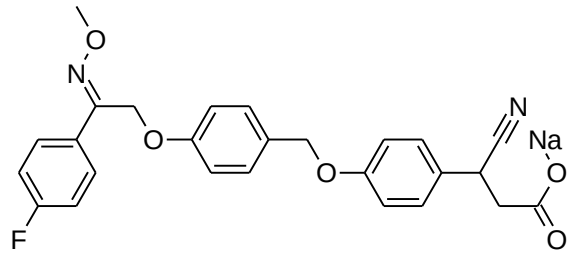


53

El Compuesto **53** se sintetizó a partir de hidróxido de sodio (0.05 g, 1.27 mmol) y etil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.3 g, 0.64 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.2 g, Rendimiento: 67.38%); Pureza: 89.99%.

Ejemplo 54

Sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(4-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (54)

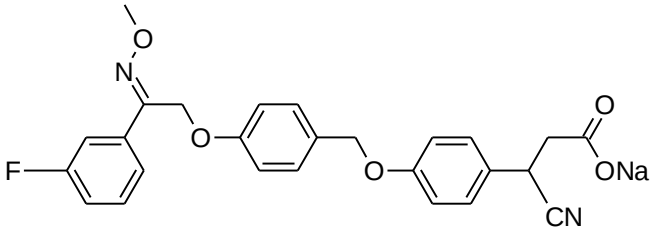


54

El Compuesto **54** se sintetizó a partir de hidróxido de sodio (0.067 g, 1.6 mmol) y ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(4-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.4 g, 0.8 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.3 g, Rendimiento: 73.84%); Pureza: 96.50%.

Ejemplo 55

Sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(3-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (55)

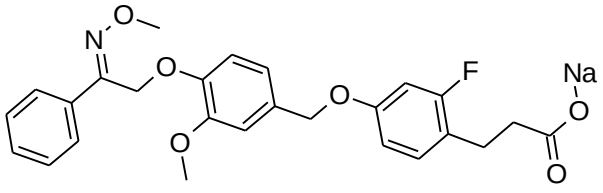


55

El Compuesto **55** se sintetizó a partir de ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(3-fluorofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.55 g, 1.2 mmol) e hidróxido de sodio (0.092 g, 2.3 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.4 g, Rendimiento: 71.59%); Pureza: 96.74%.

Ejemplo 56

Sodio 3-{2-fluoro-4-[(3-metoxi-4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (56)

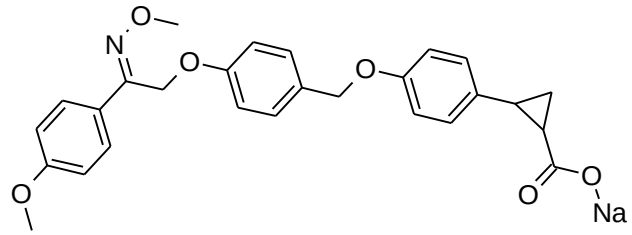


56

El Compuesto **56** se sintetizó a partir de ácido 3-{2-fluoro-4-[(3-metoxi-4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.3 g, 0.6 mmol) e hidróxido de sodio (0.072 g, 1.8 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.085 g, Rendimiento: 30.00%); Pureza: 90.03%.

Ejemplo 57

Sodio 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato (57)

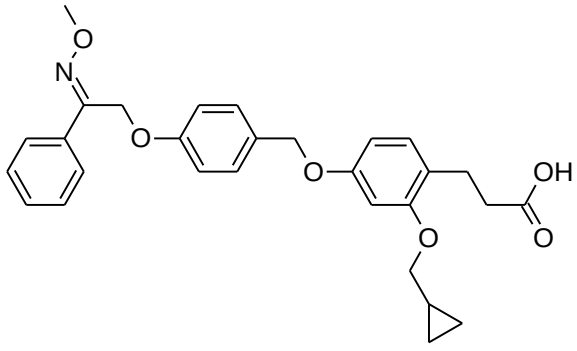


57

El Compuesto **57** se sintetizó a partir de ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (0.08 g, 0.2 mmol) e hidróxido de sodio (0.013 g, 0.3 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.022 g, Rendimiento: 27.84%); Pureza: 98.61%.

Ejemplo 58

Ácido 3-{2-(ciclopropilmetoxi)-4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (58)

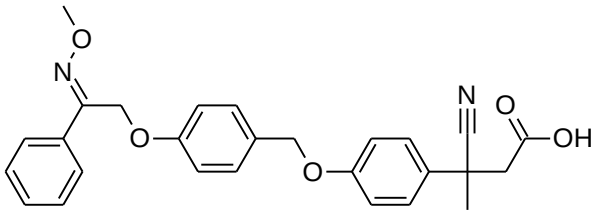


58

El Compuesto **58** se sintetizó a partir de (*1Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.656 g, 2.4 mmol) y metil 3-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxifenil] propanoato (0.6 g, 2.4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.04 g, Rendimiento: 4.20%); Pureza: 98.15%.

Ejemplo 59

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} butanoico (59)

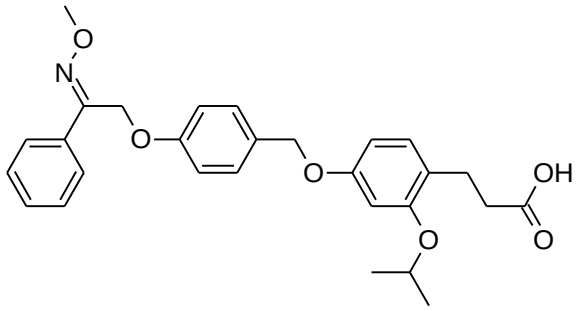


59

El Compuesto **59** se sintetizó a partir de (*1Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (2.34 g, 8.66 mmol) y etil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) butanoato (2.4 g, 9.6 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.15 g, Rendimiento: 57.47%); Pureza: 98.34%.

Ejemplo 60

Ácido 3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2-(propan-2-iloxi) fenil} propanoico (60)

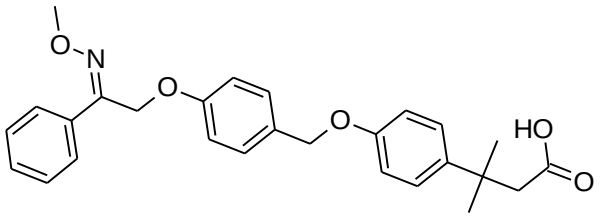


60

El Compuesto **60** se sintetizó a partir de (*1Z*)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.268 g, 0.99 mmol) y etil 3-(4-hidroxi-2-isopropoxifenil)propanoato (0.25 g, 0.99 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 15 (0.04 g, Rendimiento: 13.73%); Pureza: 97.21 %.

Ejemplo 61

Ácido 3-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-metilbutanoico (61)

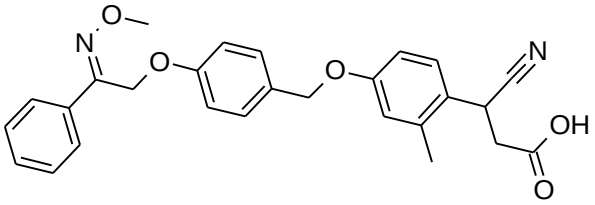


61

El Compuesto **61** se sintetizó a partir de (1*E, 1Z*)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.128 g, 0.47 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato (0.11 g, 0.52 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.001 g, Rendimiento: 1.04%); Pureza: 65.13%.

Ejemplo 62

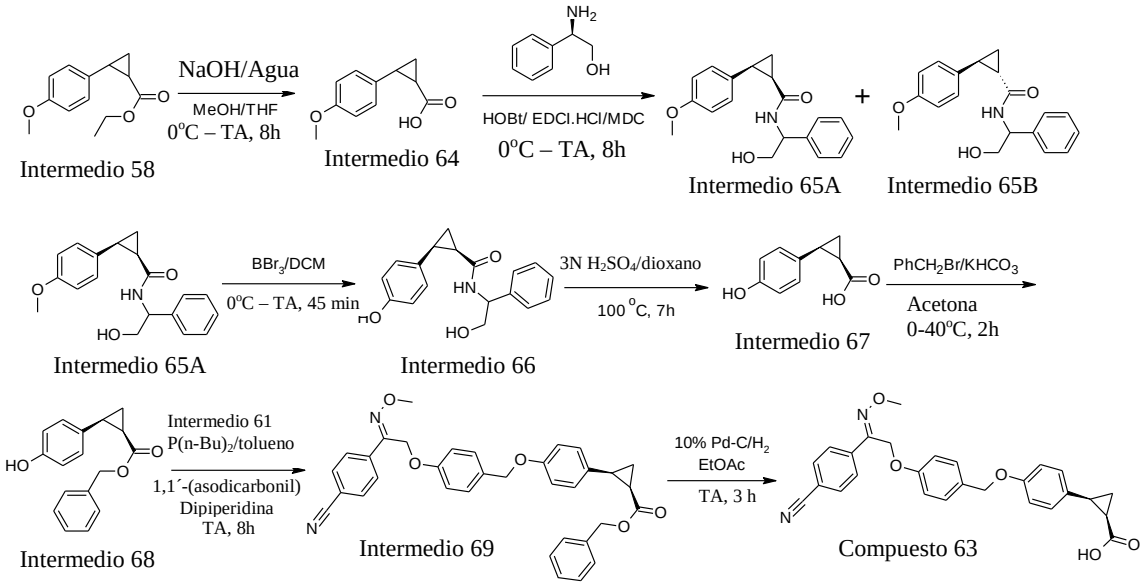
Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2-metilfenil} propanoico (62)



62

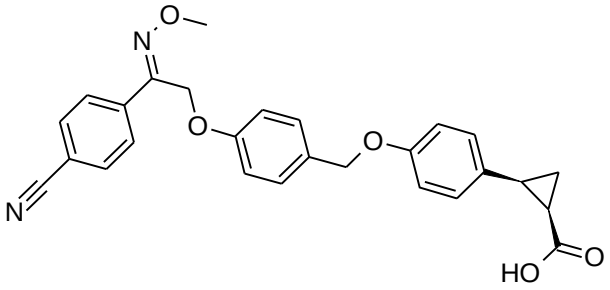
El Compuesto **62** se sintetizó a partir de (1*Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona *O*-metiloxima (0.5 g, 1.85 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxi-2-metilfenil) propanoato (0.404 g, 1.85 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.65 g, Rendimiento: 95.69%); Pureza: 93.64%.

Esquema 18



Ejemplo 63

Ácido (1*R*, 2*S*)-2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílicoo (63)



63

El Compuesto **63** se preparó usando bencil (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxilato y 4-{(1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 17.

Producto intermedio 64: Ácido 2-(4-metoxifenil) ciclopropanocarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió etil 2-(4-metoxifenil) ciclopropanocarboxilato (8 g, 36 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (2.1 g, 54 mmol) en agua (5 ml) se añadió en forma de gotas, seguido por etanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó por 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; el producto crudo se acidificó con ácido clorhídrico 1N para hacer ácido el pH y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con

solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido color blanco hueso (6.5 g, Rendimiento: 94.2%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96-6.99(d, 2H), 6.74-6.77(d, 2H), 3.71(s, 3H), 2.46-2.53(m, 1H), 1.72-1.78(m, 1H), 1.52-1.58(m, 1H), 1.27-1.32(m, 1H).

Producto intermedio 65A y 65B: (1*R*, 2*S*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-metoxifenil) ciclopropanocarboxamida

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 70 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadieron ácido 2-(4-metoxifenil) ciclopropanocarboxílico (4.5 g, 33 mmol), D-(-)-α-fenilglicinol (3.2 g, 50 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, seguido por la adición de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodimida hidrocloruro (6.7 g, 50 mmol), N-hidroxibenzotriazol (3.1 g, 33 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (2 g, Rendimiento: 27.44%).

Producto intermedio 66: (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil) ciclopropanocarboxamida

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 100 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió (1*R*,2*S*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-metoxifenil) ciclopropanocarboxamida (1.9 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC y tribromuro de boro (0.86 ml, 9 mmol) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 45 minutos. La mezcla de reacción se apagó con etanol (5 ml), la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml) y solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.55 g, Rendimiento: 58.7%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20(s, 1H), 8.47-8.50(d, 1H), 7.21-7.30(m, 5H), 6.88-6.91(d, 2H), 6.63-6.66(d, 2H), 4.86-4.90(t, 2H), 3.52-3.56(t, 2H), 2.05-2.11(m, 1H), 1.87-1.93(m, 1H), 1.24-1.29(m, 1H), 1.04-1.10(m, 1H).

Producto intermedio 67: Ácido (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 22 ml de dioxano. Al solvente agitado se añadieron (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)

ciclopropanocarboxamida (0.75 g, 2.52 mmol) y 3N ácido sulfúrico (22 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC por 7 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido (0.51 g, Rendimiento: 100%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20(s, 1H), 9.25(s, 1H), 6.93-6.96(d, 2H), 6.64-6.67(d, 2H), 2.24-2.31(m, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 1.31-1.37(m, 1H), 1.20-1.26(m, 1H).

Producto intermedio 68: Bencil (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropano carboxilato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 50 ml de acetona. Al solvente agitado se añadió ácido (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxílico (0.51 g, 2.86 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, se añadió bicarbonato potásico (0.28 g, 2.8 mmol), agitado por 10 minutos y bromuro de bencilo (0.3 ml, 2.8 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC por 2 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido amarillo pálido (0.44 g, Rendimiento: 57.2%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30(s, 4H), 7.19(s, 1H), 6.89-6.92(d, 2H), 6.66-6.68(d, 2H), 5.08(s, 2H), 4.89(s, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 1.78-1.84(m, 1H), 1.49-1.56(m, 1H), 1.17-1.24(m, 1H).

Producto intermedio 69: Bencil (1*R*, 2*S*)-2-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato

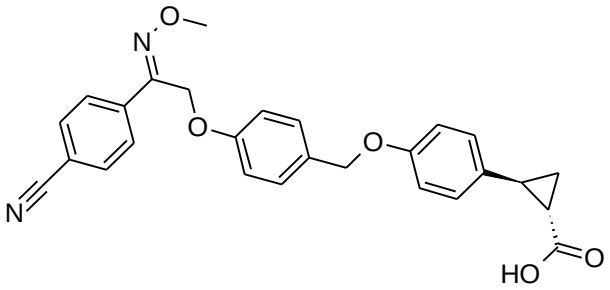
A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron bencil (1*R*, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxilato (0.44 g, 1.6 mmol) y 4-{(1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.43 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (0.61 ml, 2.4 mmol) y se agitó por 10 minutos. A eso, 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (0.62 g, 2.4 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido (0.64 g, Rendimiento: 71.4%).

Compuesto 63: Ácido(1*R*, 2*S*)-2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargaron 20 ml de acetato de etilo. Al solvente agitado se añadió bencil (1*R*, 2*S*)-2-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato (0.64 g, 1.17 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 10 minutos. Después 10% paladio sobre carbono (0.07 g) se añadió y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 3 h. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró para destilar el solvente y se secó al vacío. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.19 g, Rendimiento: 37.7%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 455.1 $(M-H)^+$; pureza por HPLC : 94.6%; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11(br s, 1H), 7.80-7.89(m, 4H), 7.32-7.35(d, 2H), 7.05-7.08(d, 2H), 6.87-6.91(m, 4H), 5.27(s, 2H), 4.97(s, 2H), 2.27-2.35(m, 1H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.33-1.39(m, 1H).

Ejemplo 64

Ácido (1*S*, 2*S*)-2-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (64)

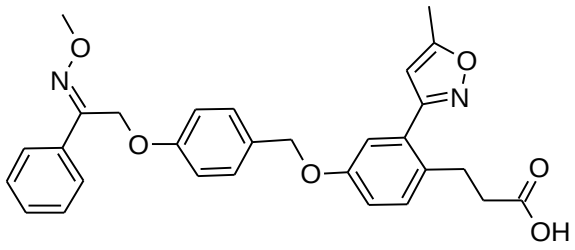


64

El Compuesto **64** se sintetizó a partir de bencil (1S, 2*S*)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxilato (0.6 g, 2.2 mmol) y 4-{(1E, 1*Z*)-2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-*N*-metoxietanimidoil} benzonitrilo (0.66 g, 2.2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.2 g, Rendimiento: 39.91%); Pureza: 89.14%.

Ejemplo 65

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2-(5-metil-1,2-oxazol-3-il) fenil} propanoico

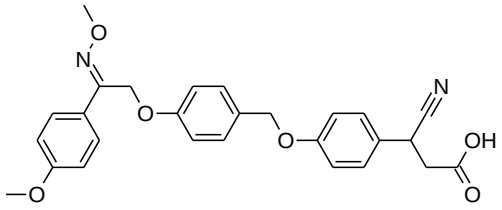


99

El Compuesto **65** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenil)metanol (0.0012 g, 0.0439 mmol) y metil 3-[4-hidroxi-2-(5-metil-1, 2-oxazol-3-il)fenil]propanoato (0.0015 g, 0.0549 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.006 g, Rendimiento: 10.20%); Pureza: 96.94%.

Ejemplo 66

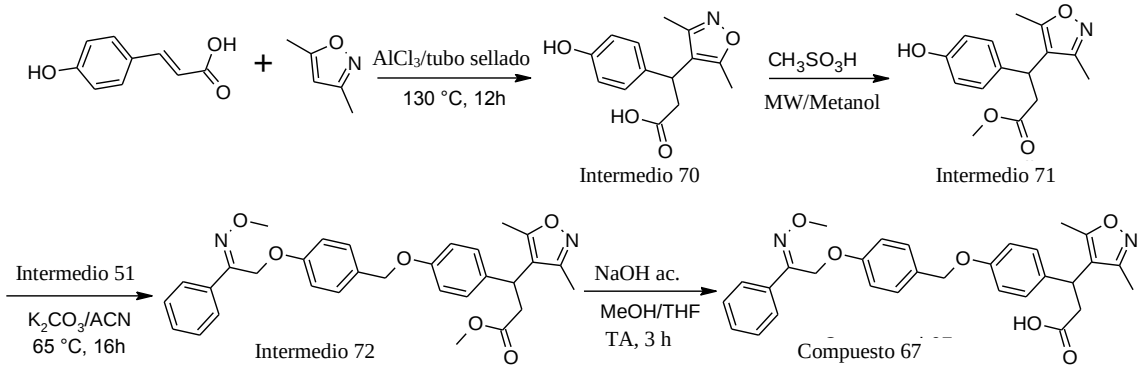
Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico



66

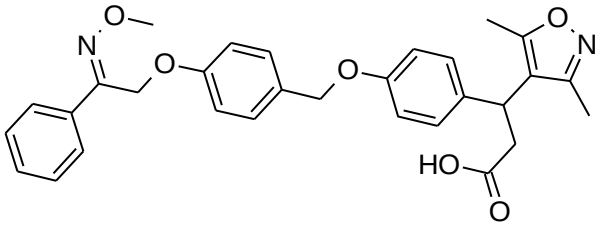
El Compuesto **66** se sintetizó a partir de (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-(4-metoxifenil) etil] oxi} fenil) metanol (0.33 g, 0.9 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.21 g, 0.9 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 13 (0.3 g, Rendimiento: 89.28%); Pureza: 85%.

Esquema 19



Ejemplo 67

Ácido 3-(3, 5-Dimetil-1, 2-oxazol-4-il)-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico



67

El Compuesto 67 se sintetizó a partir de (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil)fenoxi]-*N*-metoxi-1-feniletanimina (0.121 g, 0.363 mmol) y metil 3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.1 g, 0.363 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.01 g, Rendimiento: 5.4%).

Producto intermedio 70: Ácido 3-(3, 5-Dimetil-1, 2-oxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil) propanoico

A un tubo sellado de 50 ml se cargó ácido (2*E*)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-enoico (3.0 g, 0.018 mmol) y 3,5-dimetil-1,2-oxazol (3.54 g, 0.054 mmol) y se calentó a 130 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) se añadió y se extrajo con DCM (20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se tomó para la próxima etapa sin porificación (1.0 g, Rendimiento: 20.96%).

Producto intermedio 71: Metil 3-(3, 5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió ácido 3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil) propanoico (1.0 g, 6.1 mmol), seguido por ácido metanosulfónico (1.16 g, 12.0 mmol). Después de la adición, la RM se sometió a reflujo a 65 °C por 1 h. Después de 1 h, el solvente se evaporó, se añadió agua (20 ml) y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido marrón. (0.2 g, Rendimiento: 18.72 %).

Producto intermedio 72: Metil 3-(3, 5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

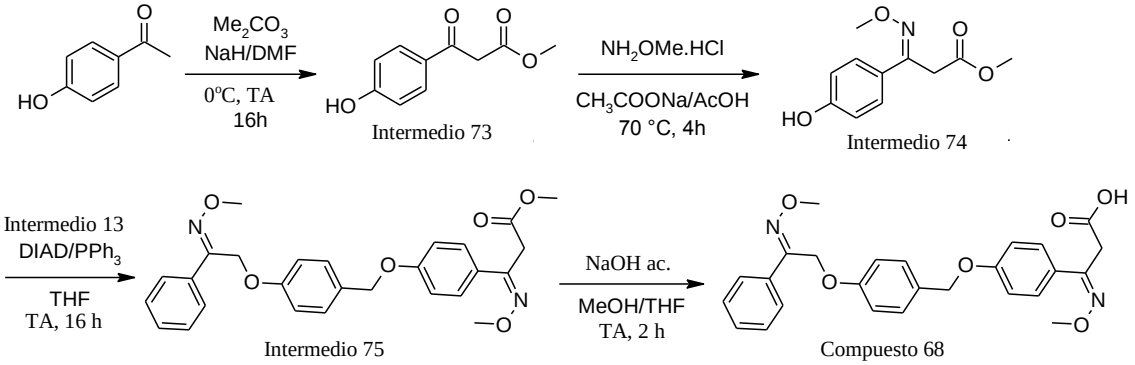
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron metil 3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.1 g, 0.363 mmol), carbonato potásico (0.15 g, 1.09 mmol). La mezcla

de reacción se llevó hasta 0 ºC, (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil)fenoxi]-*N*-metoxi-1-feniletanimina (0.121 g, 0.363 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a 65 °C por 14 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente, se diluyó con agua (10 ml), se añadió y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.19 g, Rendimiento: 100.00%).

Compuesto 67: Ácido 3-(3, 5-dimetil-1, 2-oxazol-4-il)-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

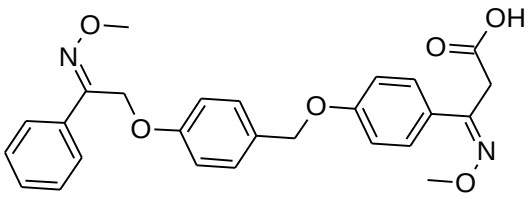
A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil 3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.19 g, 0.36 mmol), metanol (3 ml) e hidróxido de sodio (0.030 g, 0.75 mmol) en agua (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó, la sal de sodio se lavó con éter de dietilo (5 ml); la capa acuosa se acidificó con 1N HCl hasta pH 2.0 y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó a través de cromatografía de columna en gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido pegajoso amarillo pálido (0.01 g, Rendimiento: 5.4%).

Esquema 20



Ejemplo 68

Ácido (3E, 3*Z*)-3-(metoxiimino)-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico



68

El Compuesto **68** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.24 g, 0.89 mmol) y metil (3E, 3*Z*)-3-(4-hidroxifenil)-3-(metoxiimino) propanoato (0.2 g, 0.89 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 20 (0.02 g, Rendimiento: 25.76%); Pureza: 96.32%.

Producto intermedio 73: Metil 3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropanoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargó hidruro sódico (3.5 g, 147 mmol). A 0 ºC, 100 ml de DMF se añadieron lentamente con agitación. Al solvente agitado se añadieron 1-(4-hidroxifenil) etanona (5 g, 36 mmol) y dimetilcarbonato (15.5 g, 170 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La RM se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido (3.4 g, Rendimiento: 47.66%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 195 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.82 (d, 2H), 6.81-6.84(d, 2H), 6.21(br s, 1H), 3.90(s, 2H), 3.69(s, 3H).

Producto intermedio 74: Metil (3E, 3*Z*)-3-(4-hidroxifenil)-3-(metoxiimino) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de ácido acético. Al solvente agitado se añadieron metil 3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropanoato (0.5 g, 2.6 mmol), acetato sódico (0.31 g, 3.8 mmol) y O-metilhidrocloruro de hidroxilamina (0.32 g, 3.8 mmol), se agitó a 70 °C por 4 h. La RM se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.35 g, Rendimiento: 60.86%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 224 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, CDCl3): δ 7.43-7.46 (d, 2H), 6.71-6.74(d, 2H), 5.45(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.63(s, 3H).

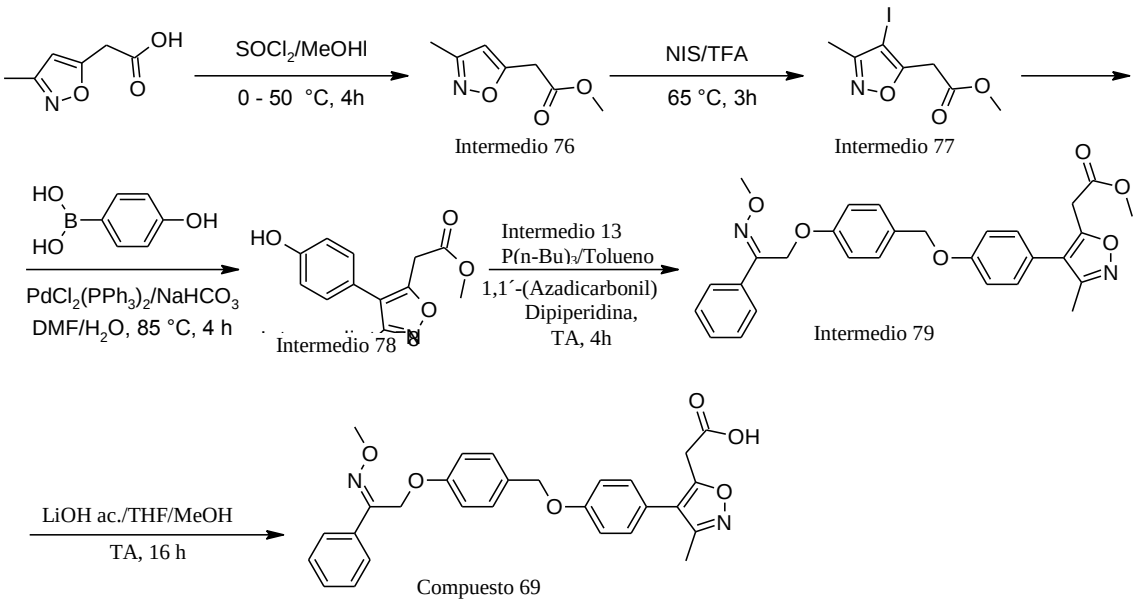
Producto intermedio 75: Metil (3E, 3*Z*)-3-(metoxiimino)-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxi imino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil (3E, 3Z)-3-(4-hidroxifenil)-3-(metoxiimino)propanoato (0.2 g, 0.89 mmol), (1E, 1Z)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona (0.24 g, 0.89 mmol) y trifenilfosfina (0.34 g, 1.34 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y diisopropilazocarboxilato (0.27 g, 13.4 mmol) se añadió en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La RM se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.08 g, Rendimiento: 18.74%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 477 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.61(m, 2H), 7.49-7.52(d, 2H), 7.26-7.29(m, 4H), 7.23(s, 1H), 6.83-6.89(t, 4H), 5.13(s, 2H), 4.92(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.62(s, 3H).

Compuesto 68: Ácido (3E, 3*Z*)-3-(metoxiimino)-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

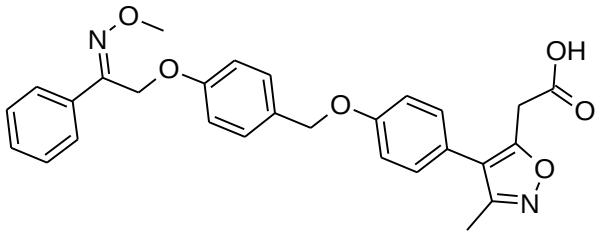
A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 4 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil (3E, 3Z)-3-(metoxiimino)-3-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2- feniletil] oxi} bencil)oxi] fenil}propanoato (0.08 g, 0.16 mmol) y metanol (2 ml). Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C e hidróxido de sodio (0.13 g, 0.33 mmol) en agua (1 ml) se añadió y se agitó por 1 hora. La RM se concentró para destilar el solvente, el producto crudo se lavó con éter, se acidificó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). El producto crudo se purificó por TLC preparativa usando metanol y cloroformo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido color blanco hueso (0.02 g, Rendimiento: 25.76%).

Esquema 21



Ejemplo 69

Ácido (4-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} 3-metil-1, 2-oxazol-5-il) acético



69

El Compuesto **69** se sintetizó a partir de (4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.329 g, 1.2 mmol) y metil [4-(4-hidroxifenil)-3-metil-1, 2-oxazol-5-il] acetato (0.3 g, 1.2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 21 (0.32 g, Rendimiento: 70.2%); Pureza: 96.43 %.

Producto intermedio 76: Metil (3-metil-1, 2-oxazol-5-il)acetato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió ácido (3-metil-1,2-oxazol-5-il)acético (1 g, 7 mmol), se añadió en forma de gotas $SOCl_2$ (1.25 g, 10.5 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC y se agitó a 50 ºC por 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml) y solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El

producto se obtuvo como un líquido marrón (1 g, Rendimiento: 92%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6.03(s, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.69(s, 3H), 2.23(s, 3H).

Producto intermedio 77: Metil (4-yodo-3-metil-1, 2-oxazol-5-il) acetato

A un tubo sellado equipado con agitador magnético se cargó metil (3-metil-1,2-oxazol-5-il)acetato (0.9 g, 5.8 mmol) y N-yodosuccinimida (2.61 g, 11.6 mmol) en 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C por 3 h. La RM se apagó con solución de $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y solución de salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido marrón (1.18 g, Rendimiento: 72.4%).

Producto intermedio 78: Metil [4-(4-hidroxifenil)-3-metil-1, 2-oxazol-5-il]acetato

A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de DMF. Al solvente agitado se añadieron metil (4-yodo-3-metil-1,2-oxazol-5-il)acetato (0.7 g, 2.5 mmol), ácido (4-hidroxifenil)borónico (0.34 g, 2.5 mmol) y 1 ml de solución de NaHCO3 acuosa (0.62 g, 7.47 mmol) bajo una atmósfera de argón. Después de purgar el gas argón aproximadamente10 minutos se añadió cloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio(II) (0.21 g, 0.3 mmol) y se calentó a 85 ºC por 4 h. La RM se filtró a través de celita y se lavó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido marrón (0.4 g, Rendimiento: 66.6%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.07-7.10 (d, 2H), 6.84-6.86(d, 2H), 5.82(s, 1H), 3.69(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.21(s, 3H).

Producto intermedio 79: Metil (4-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-metil-1,2-oxazol-5-il)acetato

A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 15 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron metil [4-(4-hidroxifenil)-3-metil-1,2-oxazol-5-il]acetato (0.3 g, 1.21 mmol), (1Z)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona O-metiloxima (0.33 g, 1.21 mmol) y tri-(n-butil)fosfina (0.39 g, 1.94 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0.49 g, 1.94 mmol) se añadió en forma de porciones y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con

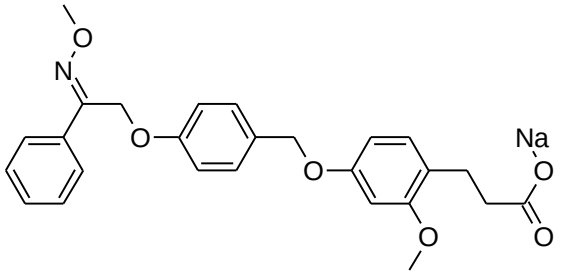
acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.47 g, Rendimiento: 77%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.57-7.61(m, 2H), 7.26-7.30(m, 5H), 7.11-7.14(d, 2H), 6.94-6.97(d, 2H), 6.85-6.88(d, 2H), 5.14(s, 2H), 4.93(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.65(s, 3H), 2.20(s, 3H).

Compuesto 69: ácido (4-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-metil-1, 2-oxazol-5-il) acético

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargó con tetrahidrofurano (5 ml). Al solvente agitado se añadieron metil (4-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-metil-1,2-oxazol-5-il) acetato (0.47 g, 0.94 mmol), metanol (3 ml) e hidróxido de litio (0.07 g, 0.94 mmol) en agua (3 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; el producto crudo se lavó con éter de dietilo (5 ml). Se añadió agua (1 ml) y la capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico saturado para llegar a pH6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.32 g, Rendimiento: 70.2%).

Ejemplo 70

Sodio 3-{2-metoxi-4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

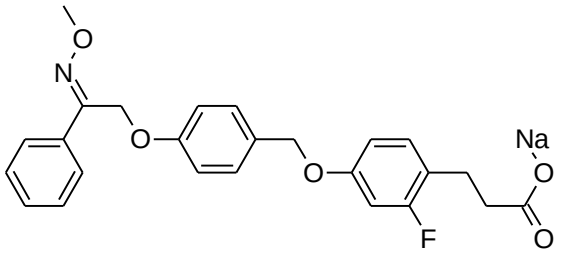


70

El Compuesto **70** se sintetizó a partir de ácido 3-{2-metoxi-4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.204 g, 0.45 mmol) e hidróxido de sodio [0.45 ml (1M, solución), 0.45 mmol] siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.15 g, Rendimiento: 71.43%); Pureza: 99.11%.

Ejemplo 71

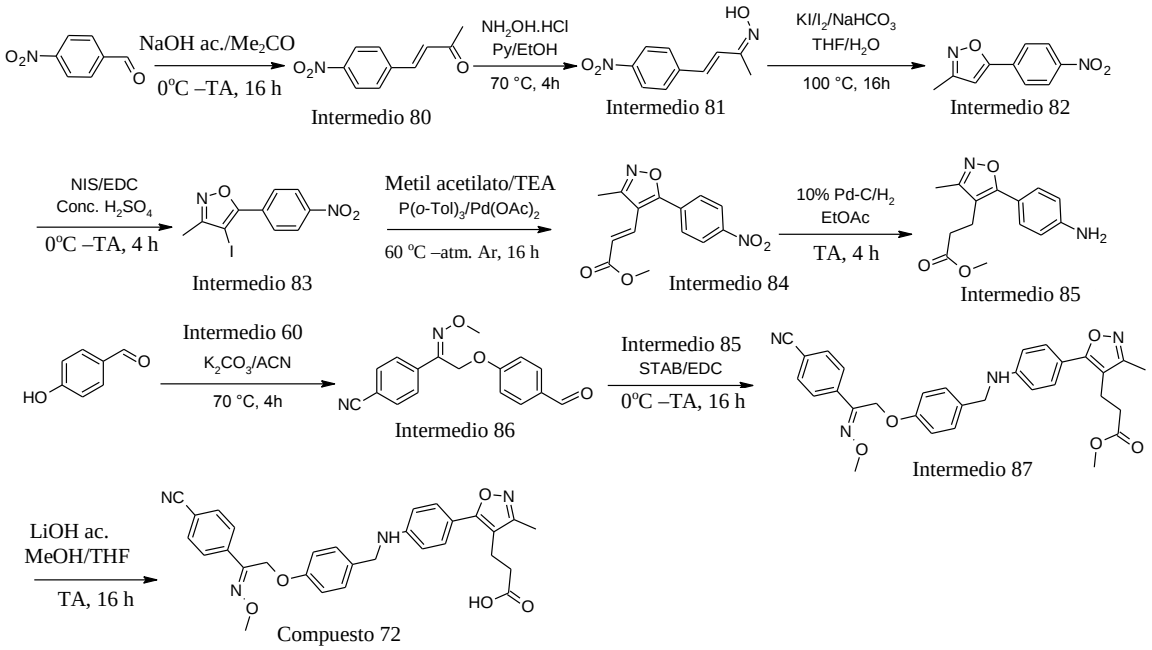
Sodio 3-{2-fluoro-4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato



71

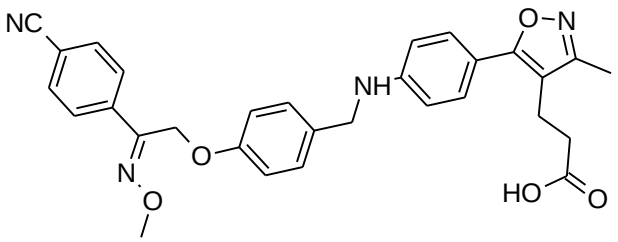
El Compuesto **71** se sintetizó a partir de ácido 3-{2-fluoro-4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.102 g, 0.233 mmol) e hidróxido de sodio [0.233 ml, 1M solución, 0.233 mmol] siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.06 g, Rendimiento: 56.07%); Pureza: 98.81%.

Esquema 22



Ejemplo 72

Ácido 3-(5-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) amino] fenil}-3-metil-1, 2-oxazol-4-il) propanoico (72)



72

El Compuesto **72** se sintetizó a partir de 4-[(1E, 1*Z*)-2-(4-formilfenoxi)-*N*-metoxietanimidoil] benzonitrilo (0.158 g, 0.54 mmol) y metil 3-[5-(4-aminofenil)-3-metil-1, 2-oxazol-4-il] propanoato (0.14 g, 0.54 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 22 (0.0056 g, Rendimiento: 33.84%); Pureza: 87.65%.

Producto intermedio 80: (3*E, 3Z*)-4-(4-Nitrofenil) but-3-en-2-ona

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 100 ml de acetona. Al solvente agitado se añadieron 4-nitrobenzaldehído (10 g, 66.2 mmol) seguido por 4N solución de NaOH (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. Se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (2.5 g, Rendimiento: 19.75%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.18-8.21 (d, 2H), 7.62-7.65(d, 2H), 7.44-7.49(d, 1H), 6.73-6.78(d, 1H), 2.36(s, 3H).

Producto intermedio 81: (2Z, 3E)-4-(4-Nitrofenil) but-3-en-2-ona oxima

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de etanol. Al solvente agitado se añadieron (2Z, 3E)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (0.5 g, 2.62 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (0.27 g, 3.93 mmol) y piridina (0.828 g, 10.47 mmol) y se agitó a 70 °C por 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con 1N solución de HCl (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.516 g, Rendimiento: 95.7%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 207.1(M+H)+; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11.49(s, 1H), 8.19-8.22(d, 2H), 7.84-7.87(d, 2H), 7.10(s, 2H), 2.02(s, 3H).

Producto intermedio 82: 3-metil-5-(4-nitrofenil)-1, 2-oxazol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de tetrahidrofurano y agua (10 ml). Al solvente agitado se añadieron (2*Z*, 3*E*)-*N*-hidroxi-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-imina (0.5 g, 2.42 mmol), yoduro potásico (0.81 g, 4.85 mmol), yodo (1.23 g, 4.49 mmol) y NaHCO3 (0.81 g, 9.7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (25 ml), solución de tiosulfato sódico (30 ml) y solución de salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.31 g, Rendimiento: 62.6%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 205.1(M+H)+; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.24-8.27(t, 2H), 7.85-7.87(t, 2H), 6.49(s, 1H), 2.33(s, 3H).

Producto intermedio 83: 4-yodo-3-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de 1,2-dicloroetano. A la solución agitada se añadieron 3-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol (0.27 g, 1.30 mmol), N-yodosuccinimida (0.28 g, 1.24 mmol), seguido por H_2SO_4 concentrado (0.2 ml) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato sódico (30 ml), agua (30 ml) y solución de salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.40 g, Rendimiento: 93.7%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.29-8.32 (dd, 2H), 8.18-8.21(dd, 2H), 2.33 (s, 3H).

Producto intermedio 84: Metil (2E, 2Z)-3-[3-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol-4-il]acrilato

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml equipado con agitador magnético se cargó trietilamina (15 ml). Al solvente agitado se añadieron 4-yodo-3-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol (0.35 g, 1.06 mmol) y metil acrilato (0.2 ml, 2.12 mmol) bajo una atmósfera de argón. Después de purgado por 15 minutos tri-o-tolilfosfina (0.032 g, 0.11 mmol) y acetato de paladio(II) (0.024 g, 0.11 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante toda la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.175 g,

Rendimiento: 57.4%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.25-8.28(d, 1H), 7.85-7.88(d, 1H), 7.80-7.83(d, 2H), 7.57-7.62(d, 1H), 6.26-6.32(d, 1H), 3.76(s, 3H) 2.44(s, 3H).

Producto intermedio 85: Metil 3-[5-(4-aminofenil)-3-metil-1,2-oxazol-4-il] propanoato]

Al matraz de hidrogenación se cargó acetato de etilo (15 ml) y metil (2E, 2Z)-3-[3-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol-4-il]prop-2-enoato (0.17 g, 0.59 mmol) seguido por 10% Pd/C (0.2 g). El matraz de hidrogenación se mantuvo con hidrogenación por 4 h a 60 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida para destilar el solvente. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.148 g, Rendimiento: 97%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 261.0$(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.43(d, 2H), 6.66-6.69(d, 2H), 3.60(s, 3H), 2.80-2.85(t, 2H), 2.44-2.49(t, 2H), 2.22 (s, 3H).

Producto intermedio 86: 4-[(1E, 1*Z*)-2-(4-Formilfenoxi)-*N*-metoxietanimidoil] benzonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron 4-hidroxibenzaldehído (0.7 g, 5.7 mmol) y carbonato potásico (2.4 g, 17.1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y 4-[(1E, 1Z)-2-bromo-N-metoxietanimidoil]benzonitrilo (1.45 g, 5.7 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió en forma de gotas. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se lavó con agua (20 ml) y solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.7 g, Rendimiento: 42%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.82(s, 1H), 7.70-7.77(m, 4H), 7.56-7.59(d, 2H), 6.91-6.94(d, 2H), 5.23(s, 2H), 4.05(s, 3H).

Producto intermedio 87: Metil 3-(5-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxi imino) etil] oxi} bencil) amino] fenil}-3-metil-1,2-oxazol-4-il) propanoato

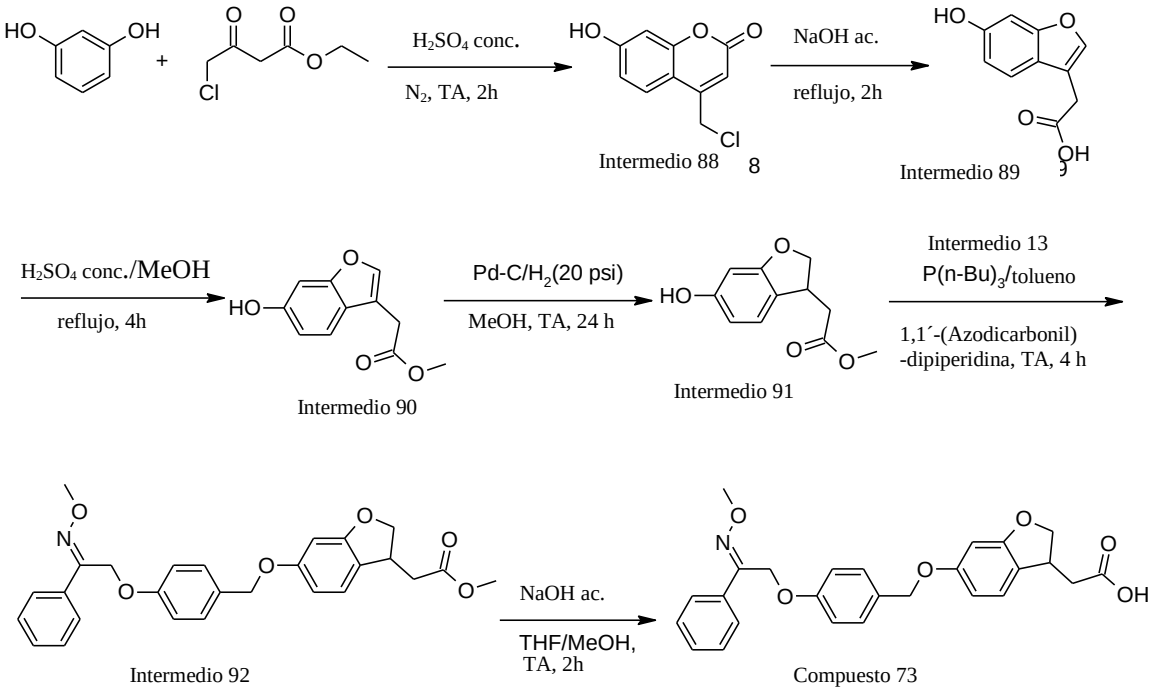
A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de 1,2-dicloroetano. Al solvente agitado se añadieron 4-[(1E, 1Z)-2-(4-formilfenoxi)-N-metoxietanimidoil] benzonitrilo (0.158 g, 0.54 mmol) y metil 3-[5-(4-aminofenil)-3-metil-1,2-oxazol-4-il]propanoato (0.14 g, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0ºC y triacetoxiborohidruro sódico (0.29 g, 1.35 mmol) se añadió en forma de porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se

lavó con agua (20 ml) y solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido gomoso amarillo (0.017 g, Rendimiento: 5.9%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.74(d, 2H), 7.55-7.58(d, 2H), 7.41-7.44(d, 2H), 7.18-7.20(d, 2H), 6.78-6.81(d, 2H), 6.58-6.61(d, 2H), 5.13(s, 2H), 4.23(s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.59(s, 3H), 2.79-2.84(t, 2H), 2.43-2.48(t, 2H), 2.21(s, 3H).

Compuesto 72: Ácido 3-(5-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) amino] fenil}-3-metil-1,2-oxazol-4-il) propanoico

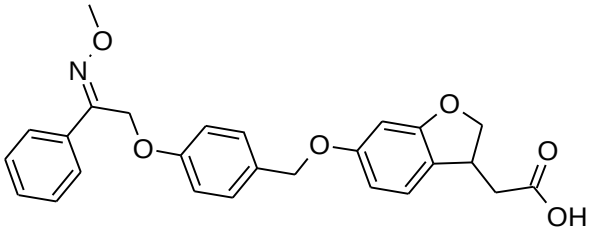
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil 3-(5-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) amino] fenil}-3-metil-1,2-oxazol-4-il)propanoato (0.017 g, 0.03 mmol), metanol (0.5 ml) e hidróxido de litio (0.003 g, 0.13 mmol) en agua (0.5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; el producto crudo se lavó con éter de dietilo (5 ml). Se añadió agua (1 ml) y la capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico saturado para llegar a pH6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por TLC preparativa usando metanol y cloroformo como eluyentes. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.0056 g, Rendimiento: 33.84%). 2H), 6.74-6.78 (t, 1H), 6.66-6.69(d, 2H), 5.24(s, 2H), 4.23-4.25(d, 2H), 4.06(s, 3H), 2.72-2.77(t, 2H), 2.40-2.45 (t, 2H), 2.20(s, 3H).

Esquema 23



Ejemplo 73

Ácido {6-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il} acético



73

El Compuesto **73** se sintetizó a partir de (4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.26 g, 0.96 mmol) y metil (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acetato (0.20 g, 0.96 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 23 (0.001 g, Rendimiento: 5.0%); Pureza: 97.09%.

Producto intermedio 88: 4-(clorometil)-7-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargó etil 4-cloroacetoacetato (22.12 g, 134.9 mmol), se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (48 ml) a 0 °C, y resorcinol (14.0 g, 127.3 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el sólido

resultantese recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar 4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (21.0 g, 75.6 %) como un sólido beige.

Producto intermedio 89: Ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acético

Una mezcla de la 4-(clorometil)-7-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona obtenida (21.0 g, 21.0 mmol) y 1 M solución de hidróxido de sodio acuosa (1 L) se agitó a reflujo por 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido sulfúrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético (18.0 g, 93.75 %).

Producto intermedio 90: Metil (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acetato

Los cristales obtenidos de ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acético se suspendieron en metanol (100 ml), y a la suspensión se añadió H_2SO_4 concentrado (10 ml), y la mezcla se agitó a reflujo por 4h. Después de la evaporación del solvente, el residuo se diluyó con éter y subsecuentemente se lavó con agua, solución de hidrógeno carbonato de sodio saturada, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar metil (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acetato. El material crudo se ha purificado por cromatografía de columna para obtener el sólido (11.23 g, 58 %).

Producto intermedio 91: Metil (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acetato

El Metil (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acetato obtenido (6 g, 29.13 mmol) se hidrogenó sobre 10% paladio sobre carbono (1g en 1 ml de agua) en metanol (60 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (20 psi) aproximadamente 24 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para dar un sólido (2.9 g, 47.93 %).

Producto intermedio 92: Metil {6-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato

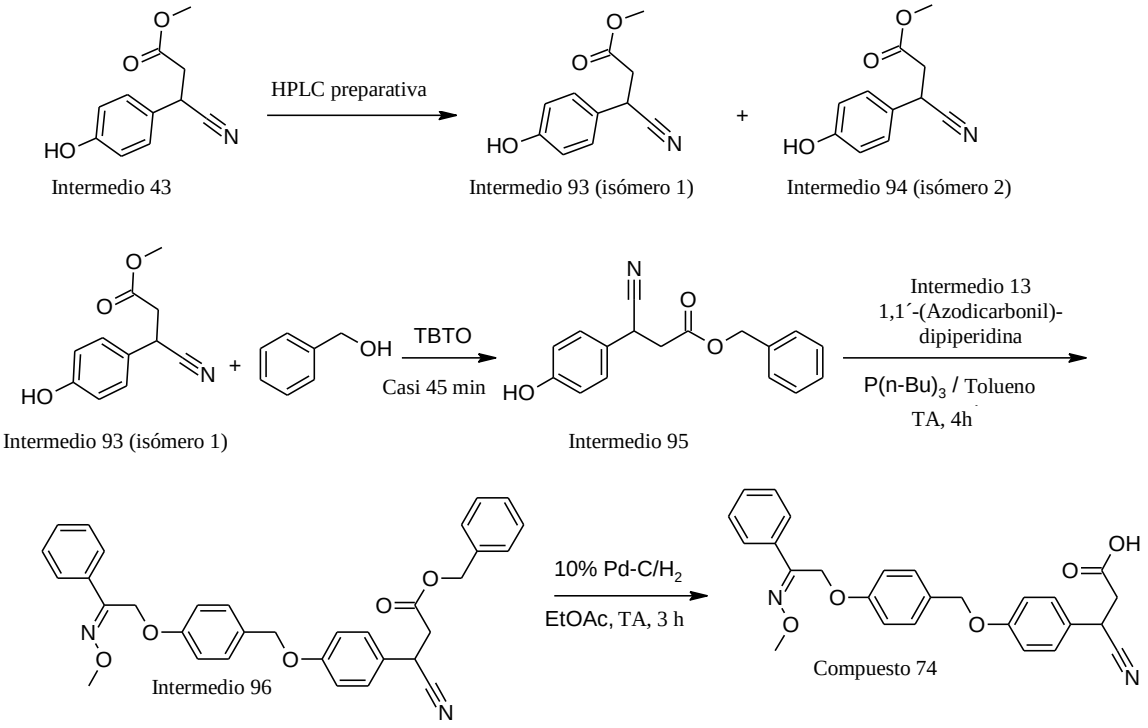
A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.26 g, 0.96 mmol) acetato y metil (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acetato (0.20 g, 0.96 mmol) y tri-(n-butil)fosfina (0.25 g, 1.2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y 1, 1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0.30 g, 1.2 mmol) se añadió en forma de porciones y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.21 g, Rendimiento: 53.1%).

Compuesto 73: Ácido {6-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il} acético

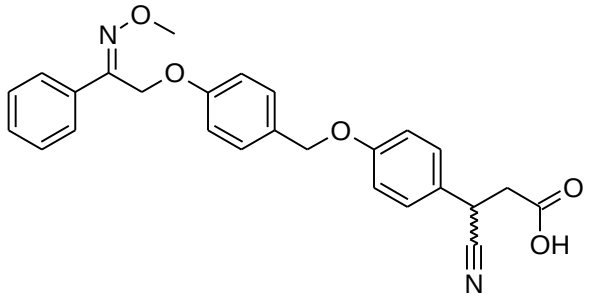
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió metil {6-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi]-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il} acetato (0.2 g, 0.43 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (0.035 g, 0.86 mmol) en agua (5 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml) y se agitó por 10 minutos. La capa orgánica se eliminó y el producto crudo se acidificó con solución saturada de ácido cítrico para llegar a pH6. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.01 g, Rendimiento: 5.0 %).

Esquema 24



Ejemplo 74

Ácido (+) - 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (74)



74

El Compuesto **74** se sintetizó a partir de (4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.04 g, 2.2 mmol) y bencil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.66 g, 2.2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 24 (0.2 g, Rendimiento: 39.91%); Pureza: 98.51%.

Producto intermedio 93 (Isomer 1): (+) - Metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato

Metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato se resolvió usando HPLC preprativa de fase normal [CHIRALPAK IC (250*4.6) mm, Fase móvil:hexanos:IPA:TFA (80:20:0.1,v/v/v), Régimen de flujo:1.0ml/min; Temp. de la columna: 25°C; El isómero metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (+ ve) (tiempo de retención 10.22 min) fue así obtenido con un 99.34 % ee.

Producto intermedio 94 (Isomer 2): (-) - Metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato

Metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato se resolvió usando HPLC preprativa de fase normal [CHIRALPAK IC (250*4.6) mm, Fase móvil:hexanos:IPA:TFA (80:20:0.1,v/v/v), Régimen de flujo:1.0ml/min; Temp. de la columna: 25°C;El isómero metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (- ve) (tiempo de retención 12.75 min) fue así obtenido con un 98.03 % ee.

Producto intermedio 95: Bencil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato

A un frasco de un microondas se cargó isómero metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (+ ve) (0.5 g, 2.4 mmol) & alcohol bencílico (0.5 ml, 4.8 mmol), se añadió tributiltinóxido (0.03 g, 5% p/p). La temperatura se reguló a 90 ^{o}C & la energía se fijó a 250 W por 30 mins. Después de completarse la reacción (monitoreada por TLC), la RM se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para dar el compuesto del título (0.040 g, Rendimiento: 6.0 %).

Producto intermedio 96: (+) - bencil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

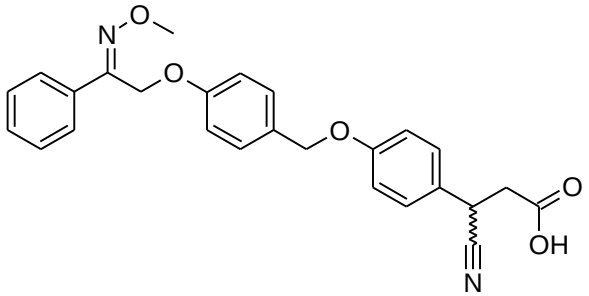
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó tolueno (20 ml). Al solvente agitado se añadió 2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etanona O-metil-oxima (0.039 g, 0.14 mmol) y bencil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.04 g, 0.14 mmol) a 0 ^{o}C por 5 min. Después se añadió tributilfosfina (0.043 g, 0.2 mmol) se agitó a 0 ^{o}C por 15 min, se añadió 1,1'-aza(dicarbonil)dipiperidina (0.054 g, 0.2 mmol), esta masa resultante se agitó a TA por 16h. El solvente se eliminó, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó, se purificó mediante una columna de sílice 100-200 usando éter de petróleo y etilacetato. El producto se obtuvo como un líquido aceitoso incoloro (0.06 g, 79.00%)

Compuesto 74: Ácido (+) - 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (+ ve)

A un matraz de hidrogenación parr de 500 ml con acetato de etilo (15 ml), se añadió bencil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.06 g, 0.1 mmol) y 10% Pd/C (0.006 g) bajo una atmósfera de N_2. La RM se hidrogenó por 16 h. La RM se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró a través de un lecho de celita para eliminar Pd/C y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna rápida en gel de sílice (100/200 mesh), para dar el producto (0.0097 g, Rendimiento: 18.00%).

Ejemplo 75

Ácido (-) - 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

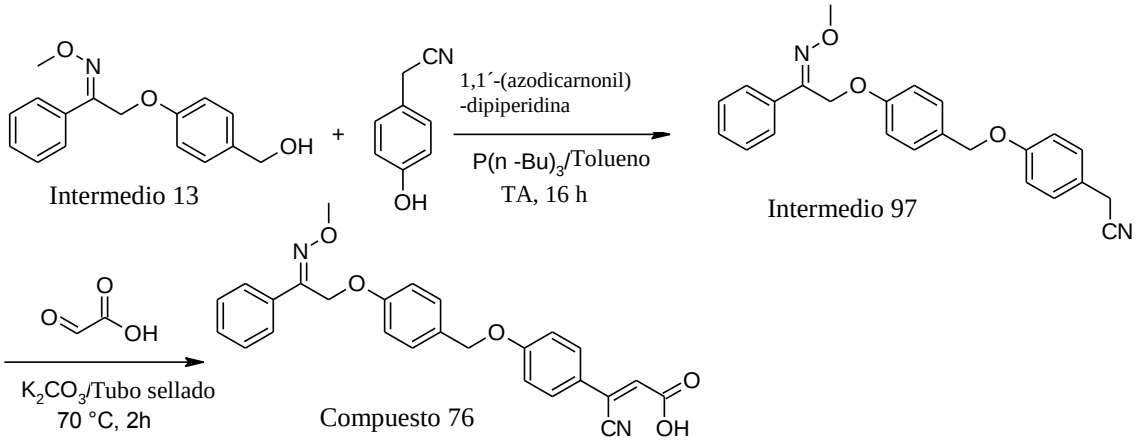


75

El Compuesto **75** se sintetizó a partir de bencil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.27 g, 0.95 mmol) obtenido a partir del Producto intermedio 96, después se ha acoplado con (4-{[(*2Z*)-

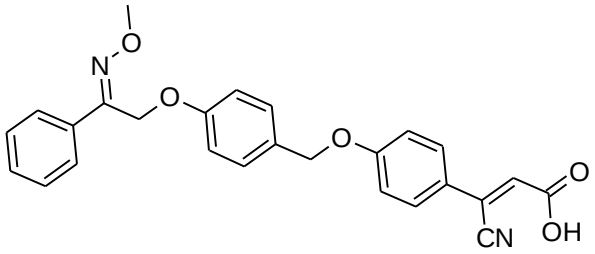
2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.26 g, 0.95 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 24 (0.08 g, Rendimiento: 88.89%); Pureza: 89.58%

Esquema 25



Ejemplo 76

Ácido (2*Z*)-3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} prop-2-enoico



76

El Compuesto **76** se sintetizó a partir de (4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.18 g, 0.47 mmol) y ácido oxoacético

(0.064 g, 0.70 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 25 (0.012 g, Rendimiento: 5.8%); Pureza: 96.28%%.

Producto intermedio 97: {4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} acetonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó tolueno seco. Al solvente agitado se añadió 2-(4-hidroximetil-fenoxi)-1-fenil-etanona O-metil-oxima (0.20 g, 0.74 mmol) y (4-hidroxifenil)acetonitrilo(0.098g, 0.74mmol) a 0 ^{o}C por 5 min. Después se añadió tributilfosfina (0.0.24 g, 1.2 mmol) se agitó a 0 ^{o}C por 15 min, se añadió 1,1'-

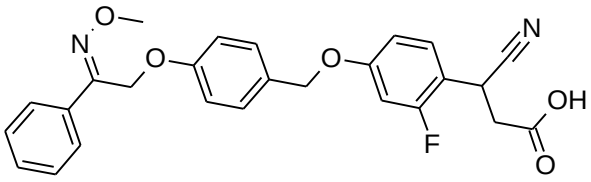
aza(dicarbonil)dipiperidina (0.303 g,1.2 mmol), esta masa resultante se agitó a TA por 16h, el solvente se eliminó, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó, se purificó mediante una columna de sílice 100-200 usando éter de petróleo y etilacetato. El producto se obtuvo como un líquido aceitoso incoloro (0.18 g, 60.00%)

Compuesto 76: Ácido (2*Z*)-3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} prop-2-enoico

A un tubo sellado de con agitador magnético se cargó con metanol (5 ml). Al solvente agitado se añadieron {4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}acetonitrilo (0.18 g, 0.47 mmol), carbonato potásico (0.26 g, 1.9 mmol) y ácido oxoacético (0.064 g, 0.70 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70 ^{o}C por 2 h. Después se eliminó el solvente a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en agua (10 ml), se lavó con éter de dietilo (20 ml). La capa acuosa se acidificó con 1N HCl, se extrajo con acetato de etilo, se lavó agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto (0.012 g, Rendimiento: 5.80%).

Ejemplo 77

Ácido 3-ciano-3-{2-fluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

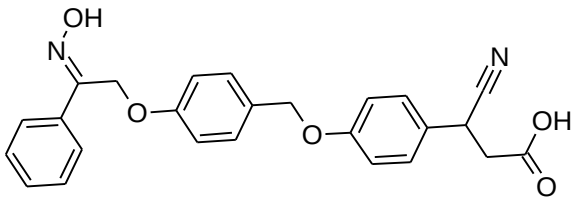


77

El Compuesto **77** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.607 g, 2.24 mmol) y metil 3-ciano-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato (0.5 g, 2.24 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.2 g, Rendimiento: 95.4%); Pureza: 95.68%.

Ejemplo 78

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(hidroxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

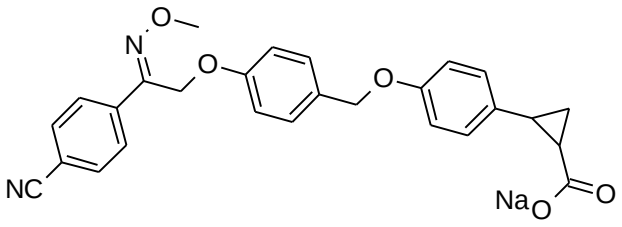


78

El Compuesto **78** se sintetizó a partir de2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona (0.5 g, 2.06 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.452 g, 2.06 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 8 (0.023 g, 15.00%); Pureza: 68.90%.

Ejemplo 79

Sodio 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato (Enantiómero-1)

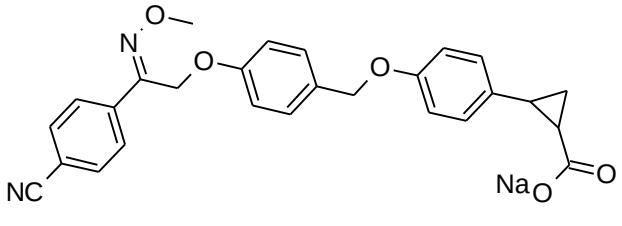


79

El Compuesto **79** se sintetizó a partir de ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (0.1 g, 2.4 mmol) y sodiobicarbonato (0.25 ml, 2.4mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.095 g, Rendimiento: 90.56%); Pureza: 89.00%.

Ejemplo 80

Sodio 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxilato (Enantiómero-2)



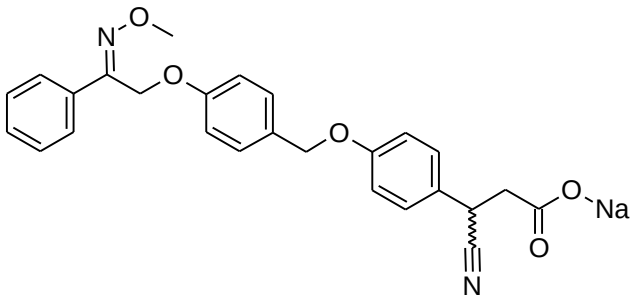
80

El Compuesto **80** se sintetizó a partir de ácido 2-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(4-cianofenil)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} ciclopropanocarboxílico (0.026 g, 0.0567 mmol) y

bicarbonato sódico [(0.06 ml, 1M solución) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.0051 g, Rendimiento: 18.89%); Pureza: 96.10%.

Ejemplo 81

(+) - sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

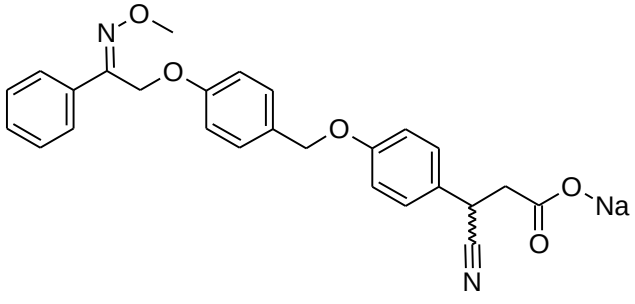


81

El Compuesto **81** se sintetizó a partir de ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (0.78 g, 1.75 mmol) y solución de $NaHCO_3$ (1.75 ml, 1M solución) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.58 g, Rendimiento: 70.00%); Pureza: 89.10%.

Ejemplo 82

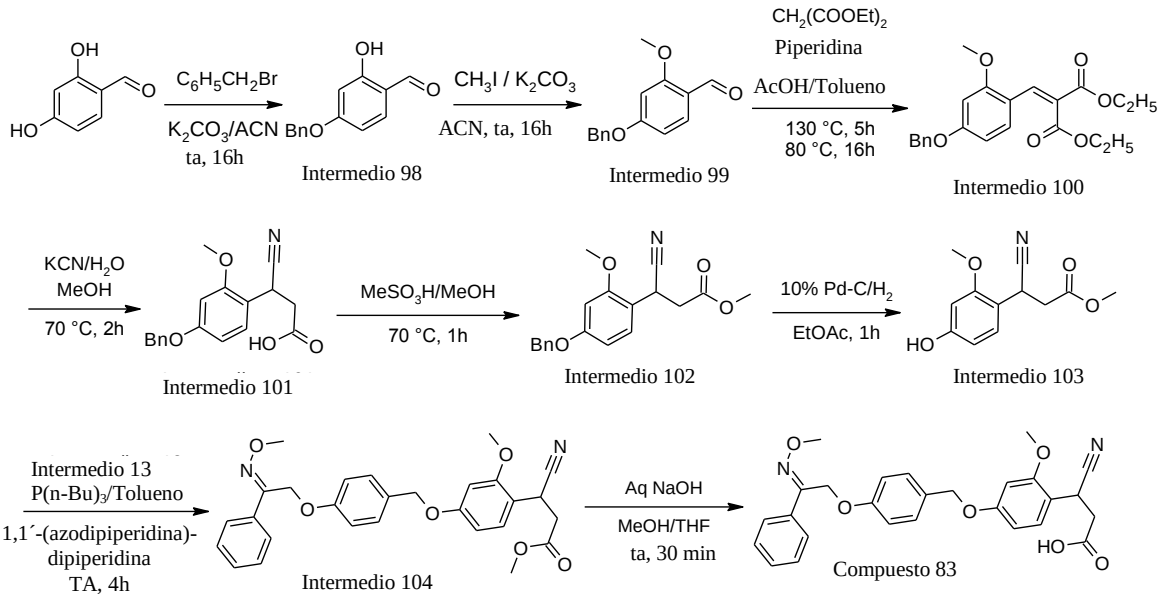
(-) - sodio 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E, 2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato



82

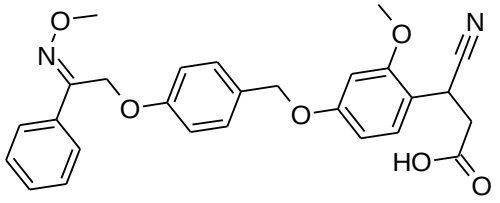
El Compuesto **82** se sintetizó a partir de ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico enantioméricamente puro (0.45 g, 1.0135 mmol) y bicarbonato sódico [1.0 ml, 1.0135 mmol), el solvente se eliminó a presión reducida a 25 ^{o}C siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 12 (0.312 g, Rendimiento: 95.74%); Pureza: 98.88%. Rotación óptica: -1.74 (25 °C, agua)

Esquema 26



Ejemplo 83

Ácido 3-ciano-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico



83

El Compuesto **83** se sintetizó a partir de (4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.231 g, 0.85 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil) propanoato (0.2 g, 0.85 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 26 (0.0.01 g, Rendimiento: 6.86%); Pureza: 95.70%.

Producto intermedio 98: 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 30 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron 2, 4-dihidroxibenzaldehído (8.0 g, 57.0 mmol), carbonato potásico (15.77 g, 114.0 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, se añadió bromuro de bencilo (9.905 g, 57.0 mmol) en acetonitrilo (100 ml) en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. El residuo se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y

solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (4.0 g, Rendimiento: 30.77%).

Producto intermedio 99: 4-(benciloxi)-2-metoxibenzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído (1.0 g, 4.38 mmol), carbonato potásico (1.21 g, 8.76 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, se añadió yoduro de metilo (1.135 g, 8.76 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y solución de salmuera saturada (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco (1.06 g, Rendimiento: 100.0%).

Producto intermedio 100: Dietil [4-(benciloxi)-2-metoxibencilideno] propanodioato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargó piperidina (0.108 g, 0.13 ml, 1.35 mmol) y ácido acético (0.081 g, 0.08 ml, 1.35 mmol). A esto, se añadió tolueno (20 ml), seguido por 4-(benciloxi)-2-metoxibenzaldehído (1.1 g, 4.5 mmol) y malonato de dietilo (0.87 g, 5.5 mmol). La RM se calentó a 125 °C, se equipó con un aparato de dean-stark por 5 h. Después de 5 h, la RM se concentró; se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2)). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo. (0.775 g, Rendimiento: 44.2%).

Producto intermedio 101: Ácido 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-3-cianopropanoico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargó metanol (20 ml) y agua (5 ml). Al solvente agitado se añadió dietil [4-(benciloxi)-2-metoxibencilideno] propanodioato (0.775 g, 2.02 mmol), seguido por cianuro potásico (0.262 g, 4.04 mmol). La RM se calentó a 70 °C por 2 h. La RM se concentró, se diluyó con solución de $NaHCO_3$ saturada (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido marrón. (0.62 g, Rendimiento: 100.0%).

Producto intermedio 102: Metil 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-3-ciano propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargó metanol (10 ml). Al solvente agitado se añadió ácido 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-3-cianopropanoico (0.62 g, 2.56 mmol) y ácido metano sulfónico (1 ml), se calentó a 65 °C por 2 h. La RM se concentró, se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido marrón. (0.65 g, Rendimiento: 100.0%).

Producto intermedio 103: Metil 3-ciano-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil) propanoato

A un matraz de hidrogenación parr de 500 ml con acetato de etilo (15 ml), se añadió metil 3-ciano-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil) propanoato (0.65 g, 2.0 mmol) y 10% Pd/C (0.1 g) bajo una atmósfera de N_2. La RM se hidrogenó por 1h. La RM se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró a través de un lecho de celita para eliminar Pd/C y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna rápida en gel de sílice (100/200 mesh), para dar el producto (0.2 g, Rendimiento: 42.50%).

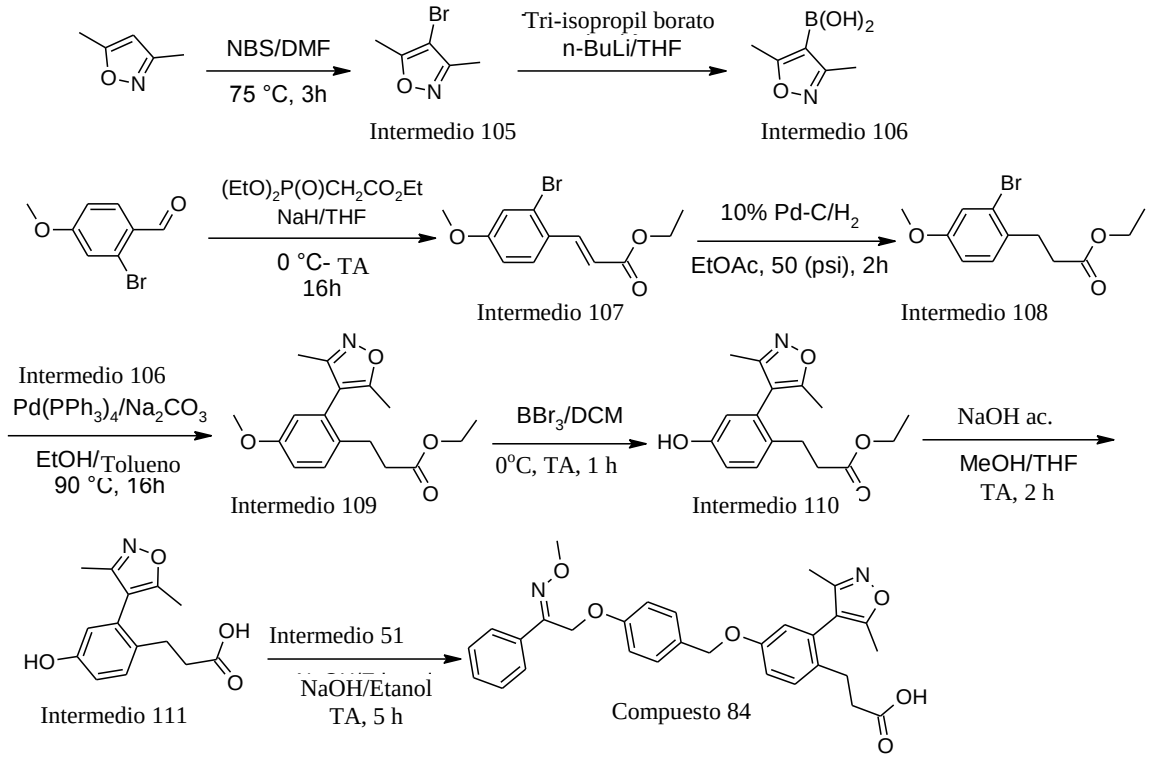
Producto intermedio 104: Metil 3-ciano-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 15 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.23 g, 0.85 mmol), metil 3-ciano-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)propanoato (0.2 g, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (0.22 g, 1.1 mmol) y se agitó por 10 minutos. A la solución agitada, 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0.28 g, 1.1 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió en forma de gotas a la misma temperatura y se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), seguido por solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.15 g, Rendimiento: 36.60%).

Compuesto 83: Ácido 3-ciano-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(22*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

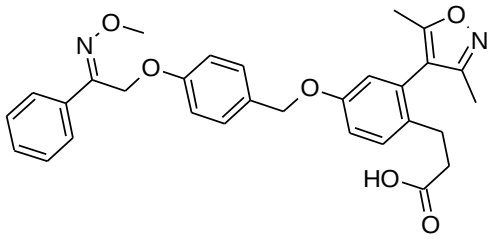
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió metil 3-ciano-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.15 g, 0.31 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (0.037 g, 0.29 mmol) en agua (5 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó por 30 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml) y se agitó por 10 minutos. La capa orgánica se eliminó y el producto crudo se acidificó con solución saturada de ácido cítrico para llegar a pH6. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.01 g, Rendimiento: 6.86%).

Esquema 27



Ejemplo 84

Ácido 3-{2-(3, 5-Dimetil-1, 2-oxazol-4-il)-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico



84

El Compuesto **84** se sintetizó a partir de ácido 3-[2-(3, 5-dimetil-1, 2-oxazol-4-il)-4-hidroxifenil]propanoico (0.04 g, 0.15 mmol) y (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil) fenoxi]-*N*-metoxi-1-feniletanimina (0.051 g, 0.15 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 27 ((0.04 g, Rendimiento: 6.20%). Pureza: 80.10%.

Producto intermedio 105: 4-Bromo-3, 5-dimetil-1, 2-oxazol

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con a agitador magnético se cargó DMF (53 ml). Al solvente agitado se añadieron 3, 5-dimetil-1, 2-oxazol (5.3 g, 54.57 mmol) y N-yodosuccinimida (11.659 g, 65.49 mol), después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 75 ºC por 3 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), la capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (100 ml), solución de tiosulfato (100 ml), agua (200 ml) y finalmente con solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto (6.1 g, Rendimiento: 63.4%).

Producto intermedio 106: ácido (3, 5-Dimetil-1, 2-oxazol-4-il) borónico

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml equipado con agitador magnético se cargaron 4-bromo-3,5-dimetil-1,2-oxazol(4.0g, 22.7 mmol) en THF(40 ml), se enfrió hasta –78 ^oC. Al solvente agitado se añadió n-butil litio (28.4 ml, 1.6M solución, 45.0 mmol) en forma de gotas y se agitó a –65 ^oC aproximadamente 30 minutos. La RM se llevó hasta –78 ^oC, se añadió borato de tri-isopropilo (12.81 g, 68.0 mmol), una vez que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente y se agitó aproximadamente16h. Después se eliminó el solvente a presión reducida y se apagó con saturated solución de NH_4Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El material crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener un sólido blanco. (0.4 g, Rendimiento: 12.5%).

Producto intermedio 107: Etil (2*E, 2Z*)-3-(2-bromo-4-metoxifenil) prop-2-enoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 12 ml de acetato de etilo. Al solvente agitado se añadió etil fosfonoacetato (2.5 g, 11.0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidruro sódico (0.401 g, 16.0 mmol) se añadió en forma de porciones, se agitó por 1h a la misma temperatura. Después 2-bromo-4-metoxibenzaldehído (1.2 g, 5.5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción fue agitada a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con agua a 0 ºC con adición lenta, se agitó por 10 minutos. Las capas se separaron; acetato de etilo (50 ml) se añadió a la capa acuosa y se extrajeron las capas. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un semisólido amarillo pálido (0.29 g, Rendimiento: 18.50%).

Producto intermedio 108: Etil 3-(2-bromo-4-metoxifenil) propanoato

A un matraz de hidrogenación parr de 500 ml con acetato de etilo (10 ml), se añadió etil (2*E*)-3-(2-bromo-4-metoxifenil) prop-2-enoato (0.2 g, 0.7 mmol) y 10% Pd/C (0.05 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se hidrogenó a presión (50 psi) por 1h. Después la RM se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró a través de un lecho de celita para eliminar Pd/C y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna rápida en gel de sílice (100/200 mesh), para dar el producto (0.18 g, Rendimiento: 90.00%).

Producto intermedio 109: etil 3-[2-(3, 5-dimetil-1, 2-oxazol-4-il)-4-metoxi fenil] propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con a agitador magnético se cargó tolueno (1 ml). Al solvente agitado se añadieron ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (0.059 g, 0.42 mmol), etil 3-(2-bromo-4-metoxifenil)propanoato (0.08 g, 0.28 mmol), bicarbonato sódico (0.5 ml, 2M solución) en etanol (1 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla de reacción se purgó con argón por 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.016 g, 0.01 mmol) y se purgó con argón por 10 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 95 ºC por 5 h bajo una atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución de salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo (0.08 g, Rendimiento: 94.10%) se tomó para la próxima etapa sin purificación.

Producto intermedio 110: etil 3-[2-(3, 5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-hidroxi fenil] propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió etil 3-[2-(3, 5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-metoxi fenil]propanoato (0.120 g, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y tribromuro de boro (0.099 g, 0.4 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de se agitó por 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó con etanol (1 ml) a 0 ºC con adición lenta. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), seguido por solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.1 g, Rendimiento: 90.90%).

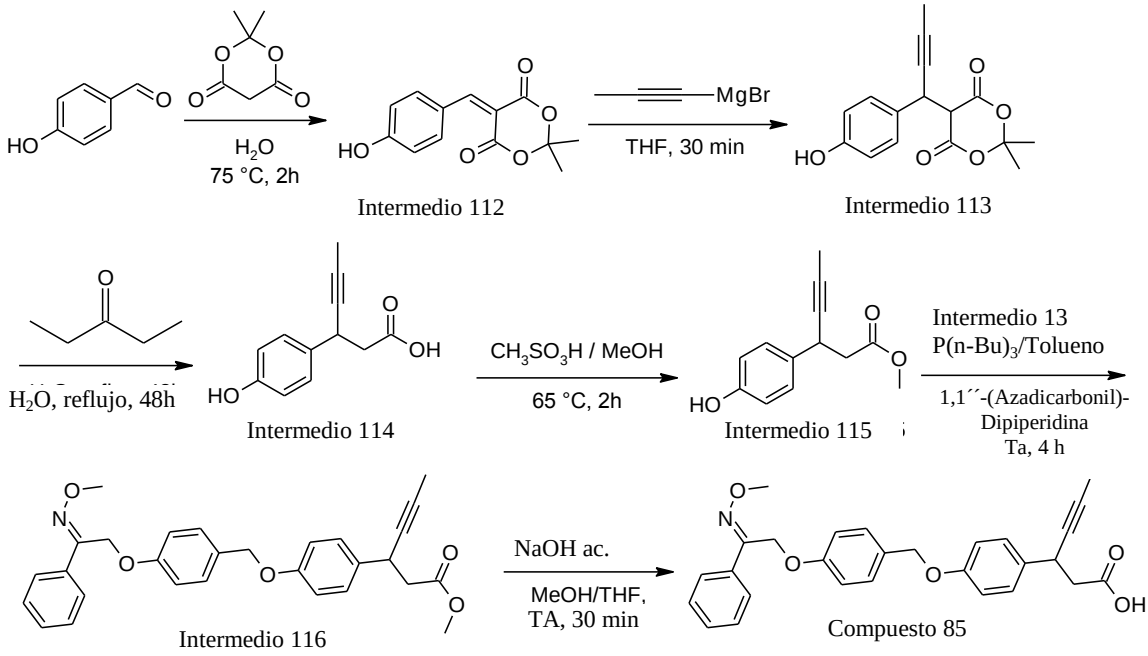
Producto intermedio 111: Ácido 3-[2-(3, 5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-hidroxi fenil] propanoico

A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron etil 3-[2-(3, 5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-hidroxi fenil]propanoato (0.10 g, 0.35 mmol), etanol (3 ml) e hidróxido de sodio (0.015 g, 0.0.35 mmol) en agua (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó, la sal de sodio se lavó con éter de dietilo (5 ml); la capa acuosa se acidificó con 1N HCl hasta pH 2.0 y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto (0.04 g, Rendimiento: 44.4%).

Compuesto 84: ácido 3-{2-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoico

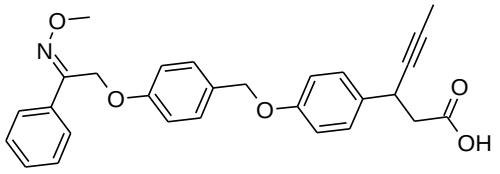
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron ácido 3-[2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-hidroxifenil]propanoico (0.04 g, 0.15 mmol), hidróxido de sodio(0.019 g, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, (1E, 1*Z*)-2-[4-(bromometil) fenoxi]-*N*-metoxi-1-feniletanimina (0.051 g, 0.15 mmol) en etanol (2 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a TA por 5 h. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó, la sal de sodio se lavó con éter de dietilo (5 ml); la capa acuosa se acidificó con 1N HCl hasta pH 2.0 y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto (0.006 g, Rendimiento: 6.2%).

Esquema 28



Ejemplo 85

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hex-4-inoico (85)



85

El Compuesto **85** se sintetizó a partir de (4-{[(*2Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.2 g, 0.74 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) hex-4-inoato (0.16 g, 0.74 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 28 (0.03 g, Rendimiento: 20.59%); Pureza: 98.37%.

Producto intermedio 112: 5-(4-hidroxibencilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético se cargó con agua (160 ml). Al solvente agitado se añadió 4-hidroxibenzaldehído (25.0 g, 122.12 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (25.0 g), se calentó a 75 °C por 2 h. La RM se enfrió hasta obtener el sólido, se filtró y se lavó con agua, después se secó para obtener el producto (34.0, Rendimiento: 83.74%).

Producto intermedio 113: 5-[1-(4-hidroxifenil) but-2-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml equipado con agitador magnético se cargó bromo(prop-1-in-1-il)magnesio (42.5 ml, 211 mmol) en THF (30 ml). A la RM se añadió lentamente 5-(4-hidroxibencilideno)-2, 2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5.0 g, 100.8 mmol) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NH_4Cl saturada y hexano. La capa acuosa se acidificó con solución de $KHSO_4$ para ajustar el pH 2 y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, después se secó para obtener el producto (5.8 g , Rendimiento: 100.0%).

Producto intermedio 114: ácido 3-(4-hidroxifenil) hex-4-inoico

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5-[1-(4-hidroxifenil)but-2-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5.8 g, 20.13 mmol) en dietil cetona, se añadió agua (13 ml), la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 48 h. La RM se acidificó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Finalmente se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el producto (4.11 g, Rendimiento: 100.0%).

Producto intermedio 115: metil 3-(4-hidroxifenil) hex-4-inoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargó metanol (10 ml). Al solvente agitado se añadió ácido 3-(4-hidroxifenil) hex-4-inoico (0.62 g, 20.14 mmol) y ácido metano sulfónico (3 ml), se calentó a 65 °C por 2 h. La RM se concentró, se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto. (0.4 g, Rendimiento: 90.9%).

Producto intermedio 116: Metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hex-4-inoato

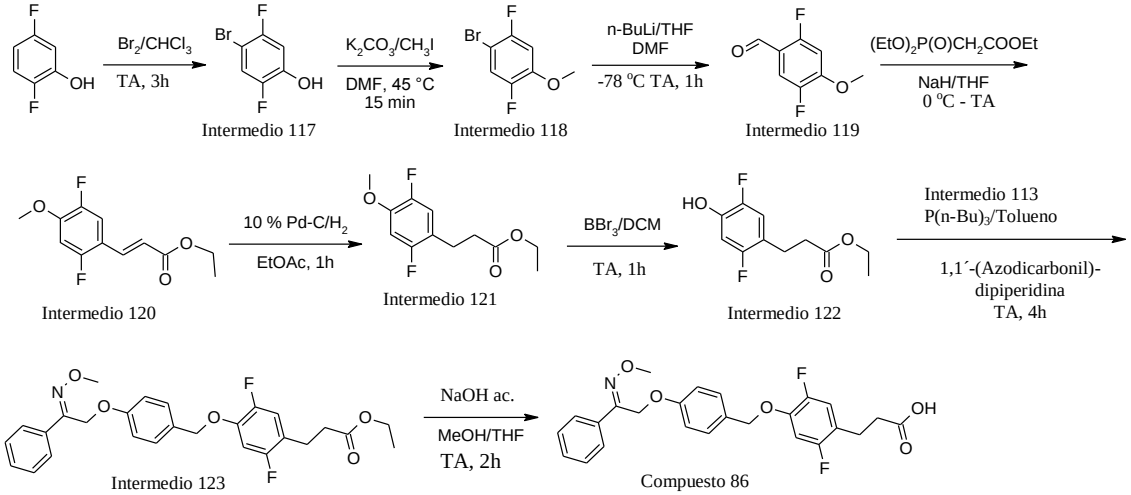
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 15 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi} fenil)metanol (0.2 g, 0.74 mmol), metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (0.16 g, 0.74 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (0.195 g, 0.96 mmol) y se agitó por 10 minutos. A la solución agitada, 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0.242 g, 0.96 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió en forma de gotas a la misma temperatura y se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), seguido por solución de salmuera

(10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.15 g, Rendimiento: 42.86%).

Compuesto 85: Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hex-4-inoico

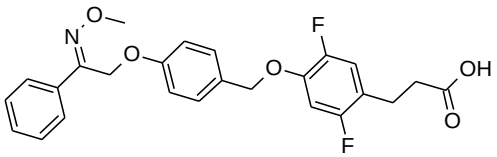
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió metil 3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino) -2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hex-4-inoato (0.15 g, 0.32 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (0.025 g, 0.64 mmol) en agua (5 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó por 30 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml) y se agitó por 10 minutos. La capa orgánica se eliminó y el producto crudo se acidificó con solución saturada de ácido cítrico para llegar a pH6. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.03 g, Rendimiento: 20.59%).

Esquema 29



Ejemplo 86

Ácido 3-{2, 5-difluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (86)



86

El Compuesto **86** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.053 g, 0.109 mmol) y (0.05 g, 1.25 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 29 (0.008 g, Rendimiento: 16.00%); Pureza: 94.64%.

Producto intermedio 117: 4-bromo-2, 5-difluorofenol

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 100 ml de $CHCl_3$. Al solvente agitado se añadieron 2, 5-difluorofenol (5.0 g, 38.4 mmol), bromo (6.14 g, 38.4 mmol), a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se apagó con solución de tiosulfato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), seguido por solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto (6.5 g, Rendimiento: 81.05%).

Producto intermedio 118: 1-Bromo-2, 5-difluoro-4-metoxibenceno

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de DMF. Al solvente agitado se añadieron 4-bromo-2,5-difluorofenol (2.0 g, 9.6 mmol), K_2CO_3 (3.98 g, 28.8 mmol) y yoduro de metilo (1.63 g, 11.53 mmol), se agitó a 45 °C por 15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La RM se apagó con agua, se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (1.2 g, Rendimiento: 56.07%).

Producto intermedio 119: 2, 5-difluoro-4-metoxibenzaldehído

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 1-bromo-2,5-difluoro-4-metoxibenceno (1.0 g, 4.5 mmol) en 10 ml de THF, se enfrió hasta –78 ^oC. Al solvente agitado se añadió n-butil litio (3.09 ml, 1.6M solución, 4.95 mmol) en forma de gotas y se agitó a la misma temperatura, se añadió DMF(0.375 g, 5.13 mmol), una vez que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente y se agitó aproximadamente16h. Después la mezcla de reacción se apagó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el producto líquido (0.77 g, Rendimiento: 100.0%).

Producto intermedio 120: Etil (2Z)-3-(2, 5-difluoro-4-metoxifenil) prop-2-enoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió hidruro sódico (0.23 g, 9.86 mmol) en forma de porciones a 0 ºC, seguido por trietil fosfonoacetato (1.66 g, 7.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 30 minutos. A la solución agitada, 2, 5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (2.3 g, 7.2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.1 g, Rendimiento: 8.4%).

Producto intermedio 121: etil 3-(2, 5-difluoro-4-metoxifenil) propanoato

A un matraz agitador parr de 500 ml se cargó etil (2*E*)-3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil) prop-2-enoato (0.1 g, 0.41 mmol), acetato de etilo (5 ml). A la mezcla de reacción se añadió 10 % Pd-C(20%) y se mantuvo para hidrogenación usando cámara 1 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó minuciosamente con acetato de etilo (20 ml) y se concentró para destilar el solvente. El producto se obtuvo como un sólido marrón (0.080 g, Rendimiento: 80.0%).

Producto intermedio 122: etil 3-(2, 5-difluoro-4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de diclorometano. Al solvente agitado se añadió etil 3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil) propanoato (0.08 g, 0.327 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y tribromuro de boro (0.04 ml, 0.425 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de se agitó por 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó con etanol (1 ml) a 0 ºC con adición lenta. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; se añadió acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), seguido por solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.06 g, Rendimiento: 80.0%).

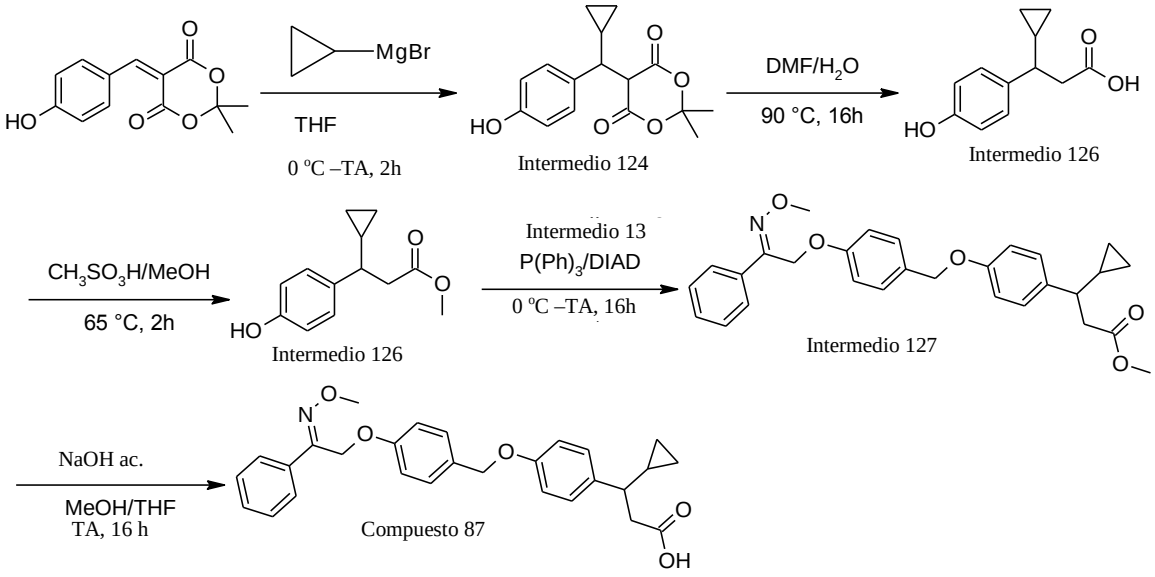
Producto intermedio 123: etil 3-{2, 5-difluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi}fenil)metanol (0.0529 g, 0.195 mmol) y etil 3-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil) propanoato (1.0 g, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (0.057 g, 0.282 mmol) y se agitó por 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (0.71 g, 0.282 mmol) en tolueno (2 ml), se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto (0.048 g, 48.0 %).

Compuesto 86: Ácido 3-{2, 5-difluoro-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil]oxi} bencil)oxi]fenil}propanoico

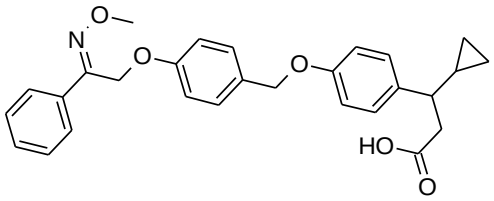
A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron etil 3-{2, 5-difluoro-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil)oxi] fenil} propanoato (0.053 g, 0.109 mmol) y metanol (3.0 ml). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC e hidróxido de sodio (0.05 g, 1.25 mmol) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. La sal obtenida se disolvió en agua (1 ml) y se extrajo con éter (5 ml). La capa acuosa se acidificó con 1N HCl para llegar a pH3 y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida para producir el producto (0.008 g, 16.00%).

Esquema 30



Ejemplo 87

Ácido 3-ciclopropil-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (87)



87

El Compuesto **87** se sintetizó a partir de (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.22 g, 0.8146 mmol) y metil 3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.2 g, 0.9082 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 30 (0.04 g, Rendimiento: 22.90%); Pureza: 98.07 %.

Producto intermedio 124: 5-[ciclopropil (4-hidroxifenil) metilideno]-2, 2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 6 ml de THF seco bajo una atmósfera de argón. Al solvente agitado se añadió 5-(4-hidroxibencilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0.6 g, 2.41 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 ºC y se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (25 ml, 0.5 M en THF, 7.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después, la masa de reacción se apagó con 20 ml de 1N HCl, después se añadió acetato de etilo (50 ml), se agitó bien y las capas

se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml X 3), solución de salmuera. Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (60-120 meshes) usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente. El producto se obtuvo como un sólido amarillo. Rendimiento: 42.76 % (0.3 g) MS (ESI, 120 ev): m/z =291.1 (M+1). (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.16(s,1H), 6.95-6.98(d,2H), 6.53-6.56(d,2H), 4.42-4.43(d,1H), 2.54-2.59(m,1H), 1.61(s,4H), 1.29(s,3H), 0.40-0.49(m,2H), 0.23-0.28(m,1H), 0.03-0.01(m,1H).

Producto intermedio 125: ácido 3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil) propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargó DMF (10 ml) y agua (2 ml). Al solvente agitado se añadió 5-[ciclopropil(4-hidroxifenil)metilideno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0.3 g). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC por 15 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente de la masa de reacción se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en 4N NaOH (50 ml). La capa acuosa se lavó con éter (100 ml X 3). Después la capa acuosa se acidificó usando 3N HCl (50 ml) y se extrajo usando DCM (100 ml X 3). La capa de DCM combinada se lavó con solución de salmuera saturada (100 ml). Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un jarabe marrón. Rendimiento: 75.01 % (160 mg) ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11.93 (s,1H), 9.14(s,1H), 7.01-7.04(d,2H), 6.64-6.66(d,2H), 2.53-2.60(m,2H), 2.14-2.22(m,1H), 0.93-0.95(m,1H), 0.45-0.47(m,1H), 0.27-0.30(m,1H), 0.16-0.19(m,1H), 0.05-0.07(m,1H).

Producto intermedio 126: Metil 3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y condensador de reflujo se cargaron 5 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió ácido 3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil)propanoico (160 mg, 0.7759 mmol) seguido por la adición de ácido metano sulfónico (74.56 mg, 0.7759 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC por 2 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente de la masa de reacción se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (100 ml X 3), solución de bicarbonato sódico (100 ml X 3), solución de salmuera saturada (100 ml). Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un jarabe marrón. Rendimiento: 98.0 % (0.23 g, crude) (300MHz, DMSO-d_6) : δ 9.16(s,1H), 7.01-7.04(d, 2H), 6.64-6.67(d, 2H), 3.49(s, 3H), 2.63-2.68(m, 2H), 2.14-2.22(m, 1H), 0.93-0.97(m, 1H), 0.45-0.49(m, 1H), 0.26-0.33(m, 1H), 0.13-0.17(m, 1H), 0.04-0.07(m, 1H).

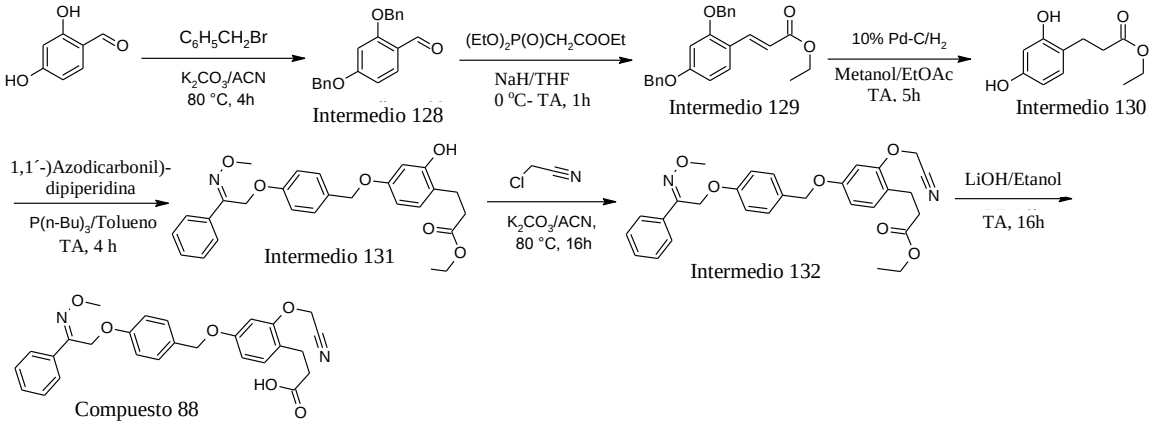
Producto intermedio 127: Metil 3-ciclopropil-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de THF. Al solvente agitado se añadió (4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi}fenil)metanol(220.7 mg, 0.8146 mmol) seguido por la adición de metil 3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.2 g, 0.9082 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 ºC y se añadió trifenil fosfeno (0.3 g, 1.18 mmol) seguido por DIAD (0.24 g, 1.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Después de esto, el solvente de la masa de reacción se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (100 ml X 3), solución de salmuera saturada (100 ml). Después la capa orgánica se secó sobre 3 g of Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (60-120 meshes) usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente. El producto se obtuvo como un sirope amarillo. Rendimiento: 46.8 % (0.18 g) MS (ESI, 120 ev): m/z =474.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 7.57-7.60(m, 2H), 7.24-7.27(m, 5H), 7.04-7.07(d, 2H), 6.79-6.84(m, 4H), 5.11(s, 2H), 4.84(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.50(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.20-2.28(m,1H), 1.33-1.35(m, 2H), 0.45-0.50(m,1H), 0.31-0.35(m,1H), 0.13-0.18(m,1H), 0.04-0.08(m,1H)

Compuesto 87: Ácido 3-ciclopropil-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

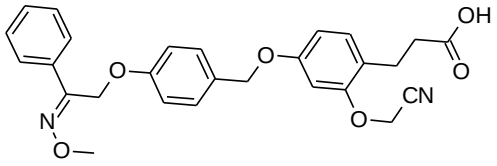
A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de THF y 1 ml de metanol. Al solvente agitado se añadió metil 3-ciclopropil-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (180 mg, 0.38 mmol), a la mezcla resultante se añadió hidróxido de sodio (0.0456 g, 1.1404 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), el solvente de la masa de reacción se eliminó a presión reducida y la masa cruda resultante se tomó en agua (50 ml). La capa acuosa se lavó con éter (100 ml X 3). Después la capa acuosa se acidificó usando 3N HCl (50 ml) y se extrajo usando DCM (100 ml X 3). La capa de DCM combinada se lavó con solución de salmuera saturada (100 ml). Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el solvente se eliminó a presión reducida. La masa cruda resultante se purificó por TLC prep.. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 22.9 % (40 mg). MS (ESI, 120 ev) : m/z =460.1 (M+1).

Esquema 31



Ejemplo 88

Ácido 3-{2-(cianometoxi)-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (88)



88

El Compuesto 88 se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (1.0 g, 5.0 mmol) y etil 3-(2, 4-dihidroxi fenil) propanoato (1.16 g, 4.0 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 31 (0.0031 g, Rendimiento: 8.16%).

Producto intermedio 128: 2, 4-bis (benciloxi) benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 100 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió 2, 4-dihidroxibenzaldehído (10.0 g, 72.0 mmol) y K_2CO_3 (19.87 g, 144.0 mmol). Después se agitó por 15 min, lentamente se añadió bromuro de bencilo (12.38 g, 72.0 mmol), la RM se calentó hasta 80 °C por 3 h. Después, el solvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 3). La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto (2.3 g, Rendimiento: 10.03%).

Producto intermedio 129: Etil (2*E*)-3-[2, 4-bis (benciloxi) fenil] prop-2-enoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 25 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió hidruro sódico (0.35 g, 14.0 mmol) en forma de porciones a 0 ºC, seguido por trietil fosfonoacetato (3.23 g, 14.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 30 minutos. A la solución agitada, 2, 4-bis (benciloxi) benzaldehído (2.3 g, 7.2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (2.3 g, Rendimiento: 82.14%).

Producto intermedio 130: Etil 3-(2, 4-dihidroxifenil) propanoato

A un matraz agitador parr de 500 ml se cargó etil (2*E*)-3-[2,4-bis(benciloxi)fenil]prop-2-enoato (2.3 g, 5.92 mmol), acetato de etilo (10 ml) y metanol (10 ml). A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de paladio (20%) y se mantuvo para hidrogenación a 50 psi por 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó minuciosamente con acetato de etilo (25 ml) y se concentró para destilar el solvente. El producto se obtuvo como un sólido marrón (1.2 g, Rendimiento: 96.8%).

Producto intermedio 131: Etil 3-{2-hidroxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil)metanol (1.16 g, 4.0 mmol) y etil 3-(2,4-dihidroxifenil)propanoato (1.0 g, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (1.5 g, 7.0 mmol) y se agitó por 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (1.2 g, 5.0 mmol) en tolueno (2 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.15 g, 6.48 %).

Producto intermedio 132: Etil 3-{2-(cianometoxi)-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

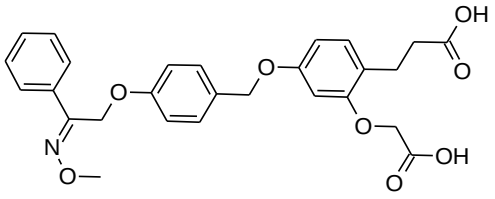
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron etil 3-{2-hidroxi-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.1 g, 0.2 mmol), carbonato potásico (0.055 g, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, se añadió cloroacetonitrilo (0.024 g, 3.0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en forma de gotas y se agitó a 80 ^{o}C temperature por 16 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. El residuo obtenido se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y solución de salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto (0.05 g, Rendimiento: 50.0%).

Compuesto 88: Ácido 3-{2-(cianometoxi)-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 1 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron etil 3-{2-(cianometoxi)-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.04 g, 0.079 mmol) y etanol (0.5 ml). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC e hidróxido de litio (0.0057 g, 0.23 mmol) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. La sal se disolvió en agua (1 ml) y se extrajo con éter (5 ml). La capa acuosa se acidificó con 1N HCl para llegar a pH3 y se extrajo con éter (5 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (5 ml), el solvente se destiló y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto (0.0031 g, Rendimiento: 8.16%).

Ejemplo 89

Ácido 3-{2-(carboximatoxi)-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (89)

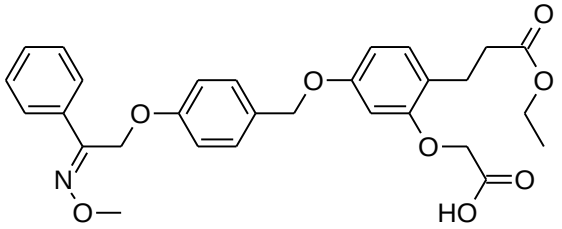


89

El Compuesto **89** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (1.0 g, 5.0 mmol) y etil 3-(2, 4-dihidroxi fenil) propanoato (1.16 g, 4.0 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 31 (0.006 g, Rendimiento: 15.38%).

Ejemplo 90

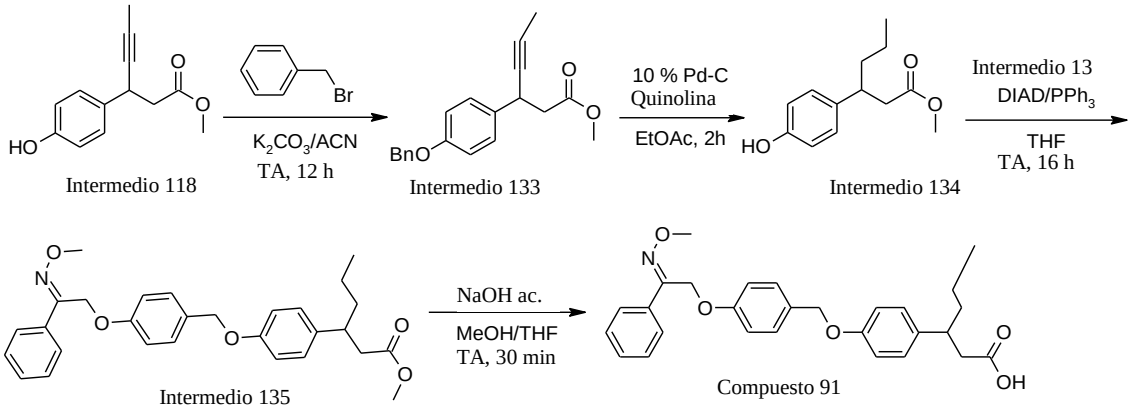
Ácido {2-(3-etoxi-3-oxopropil)-5-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenoxi} acético (9190)



90

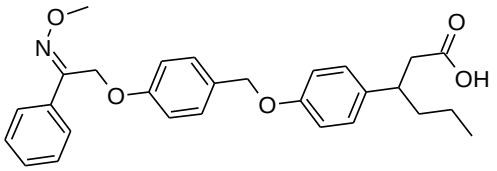
El Compuesto **90** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (1.0 g, 5.0 mmol) y etil 3-(2, 4-dihidroxi fenil) propanoato (1.16 g, 4.0 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 31 (0.0008 g, Rendimiento: 19.28%).

Esquema 32



Ejemplo 91

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hexanoico (91)



91

El Compuesto 91 se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.134 g, 0.5 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) hexanoato (0.11 g, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 32 (0.012 g, Rendimiento: 24.73%); Pureza: 87.06%.

Producto intermedio 133: Metil 3-[4-(benciloxi) fenil] hex-4-inoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 30 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadieron metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (3.8 g, 17.4 mmol), carbonato potásico (7.2 g, 52.2 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC, se añadió bromuro de bencilo (4.47 g, 1.5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en forma de gotas y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto (4.2 g, Rendimiento: 78.35%).

Producto intermedio 134: Metil 3-(4-hidroxifenil) hexanoato

A un matraz de hidrogenación parr de 500 ml con acetato de etilo (5 ml) y quinolina (0.117 g, 1.4 mmol), se añadió metil 3-[4-(benciloxi) fenil] hex-4-inoato (0.2 g, 65.0 mmol) y 10% Pd/C (0.015 g) bajo una atmósfera de N_2. La RM se hidrogenó por 2h. La RM se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró el catalizador a través de celita y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna rápida en gel de sílice (100/200 mesh), para dar el producto (0.11 g, Rendimiento: 76.38%).

Producto intermedio 135: Metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hexanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó THF seco (5.0 ml) y (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.134 g, 0.5 mmol). A la mezcla anterior se añadió metil 3-(4-hidroxifenil)hexanoato (0.11 g, 0.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 5 min. Trifenil fosfina (0.17 g, 0.65 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 0 °C por 15 min seguido por la adición de dietilazadicarboxilato(0.13 g, 0.65 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a TA por 16 h, la RM se evaporó para eliminar the THF. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La

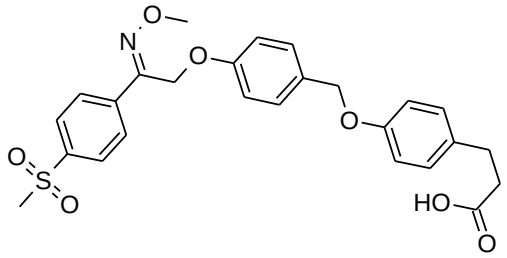
concentración del solvente y la purificación del residuo resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (100/200 mesh), usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente, dio el producto (0.05 g, Rendimiento: 21.74%)

Compuesto 91: Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hexanoico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} hexanoato (0.017 g, 0.03 mmol), metanol (0.5 ml) e hidróxido de sodio (0.013 g, 0.32 mmol) en agua (0.5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; el producto crudo se lavó con éter de dietilo (5 ml). La sal se disolvió en agua (1 ml) y la capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico saturado para llegar a pH6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por TLC preparativa usando metanol y cloroformo como eluyentes. El producto se obtuvo como un semisólido blanco (0.012 g, Rendimiento: 24.73%). MS (ESI, 120 ev): m/z = 462.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92

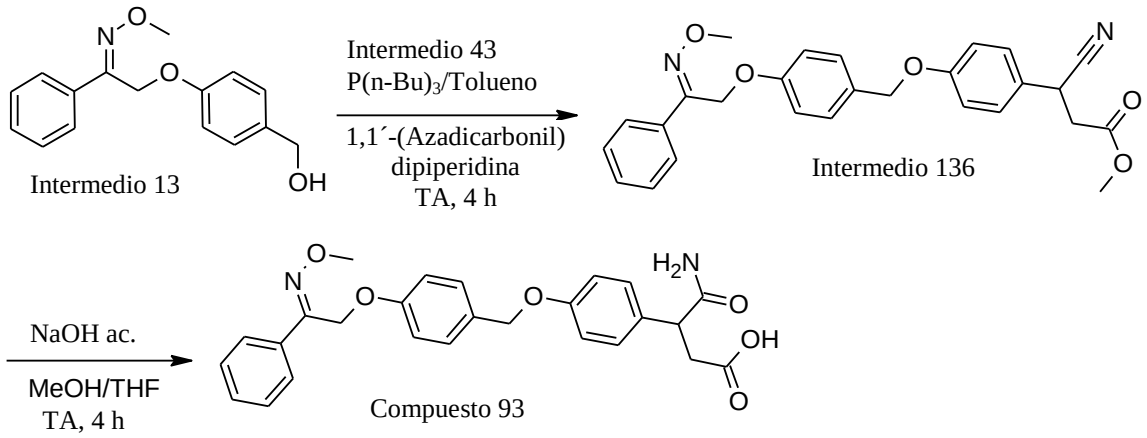
Ácido 3-(4-{[4-({(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-[4-(metilsulfonil) fenil] etil} oxi) bencil] oxi} fenil) propanoico (92)



92

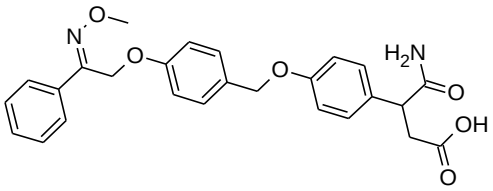
El Compuesto **92** se sintetizó a partir de [4-({(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-[4-(metilsulfonil) fenil] etil} oxi) fenil] metanol (0.57 g, 1.63 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.293 g, 1.63 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.2 g, Rendimiento: 39.91%); Pureza: 96.52%.

Esquema 33



Ejemplo 93

Ácido 4-amino-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-4-oxobutanoico (93)



93

El Compuesto **93** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (30.93 g, 114.0 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (26.0 g, 127.0 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 33 (2.1 g, Rendimiento: 9.05%); Pureza: 96.52%.

Producto intermedio 136: metil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml equipado con agitador magnético se cargaron 100 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil)metanol (30.93 g, 114.0 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil)propanoato (26.0 g, 127.0 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (33.35 g, 4.26 mmol) y se agitó por 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (41.56 g, 5.53 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua. Finalmente la capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El

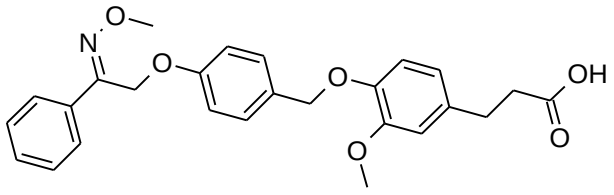
material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (45.0 g, 86.09 %).

Compuesto 93: Ácido 4-amino-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil}-4-oxobutanoico

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético se cargaron 115 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron metil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (23.0 g, 0.502 mmol), metanol (115 ml) e hidróxido de sodio (25.0 ml, 4N solución). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; el producto crudo se lavó con acetato de etilo (100 ml). Al residuo, se añadió agua (50 ml) y la capa acuosa se acidificó con 1N solución de NaOH saturada para llegar a pH6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo (5.0 g) se purificó por cristalización con una mezcla de acetato de etilo (30.0 ml) y metanol (20.0 ml). El producto se obtuvo como un sólido blanco (2.1 g, Rendimiento: 9.05%).

Ejemplo 94

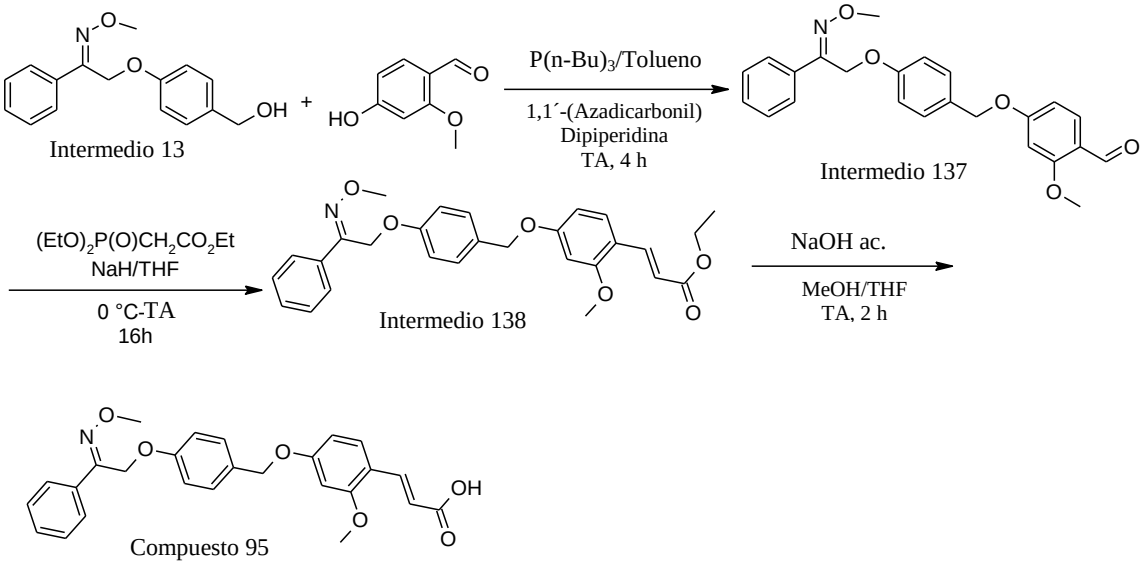
Ácido 3-{3-metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (94)



94

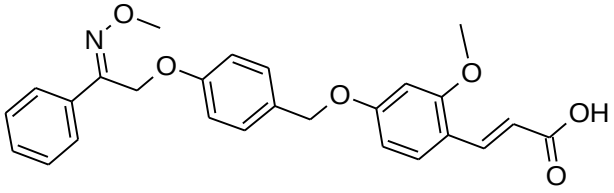
El Compuesto **94** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.12 g, 0.446 mmol) y etil 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil) propanoato (0.1 g, 0.446 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 16 (0.06 g, Rendimiento: 47.62%); Pureza: 98.66%.

Esquema 34



Ejemplo 95

Ácido (2*E, 2Z*)-3-{2-Metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} prop-2-enoico (95)



95

El Compuesto 95 se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenil)metanol (0.8 g, 2.95 mmol) y ácido (2*E, 2Z*)-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)prop-2-enoico (0.5 g, 3.28 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 34 (0.3 g, Rendimiento: 25.0%); Pureza: 89.76%.

Producto intermedio 137: 2-Metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadieron (4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.8 g, 2.95 mmol) y 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (0.5 g, 3.28 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 ºC; se añadió tributilfosfina (0.86 g, 4.26 mmol) y se agitó por 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina(1.39 g, 5.53 mmol) en tolueno (2 ml), se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.3 g, 25.0 %).

Producto intermedio 138: Etil (2*E, 2Z*)-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} prop-2-enoato

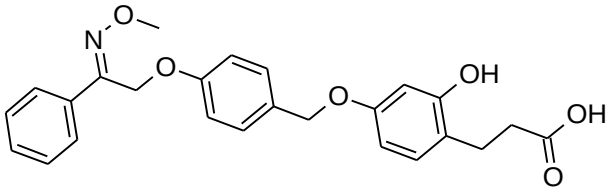
A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadió hidruro sódico (0.035 g, 1.47 mmol) en forma de porciones a 0 ºC, seguido por trietil fosfonoacetato (0.25 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 30 minutos. A la solución agitada, se añadió en forma de gotas 2-metoxi-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] benzaldehído (0.3 g, 0.739 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.3 g, Rendimiento: 8.5%).

Compuesto 95: Ácido (2*E, 2Z*)-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil} prop-2-enoico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de tetrahidrofurano. Al solvente agitado se añadieron etil (2*E, 2Z*)-3-{2-metoxi-4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}prop-2-enoato (0.3 g, 0.63 mmol), metanol (3.0 ml) e hidróxido de sodio (5.0 ml, 2N solución) en agua (0.5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se concentró para destilar el solvente; el producto crudo se lavó con acetato de etilo (25 ml). Al residuo, se añadió agua (1 ml) y la capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico saturado para llegar a pH6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por TLC preparativa usando metanol y cloroformo como eluyentes. El producto se obtuvo como un semisólido blanco (0.2 g, Rendimiento: 71.42%).

Ejemplo 96

Ácido 3-{2-hidroxi-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (96)

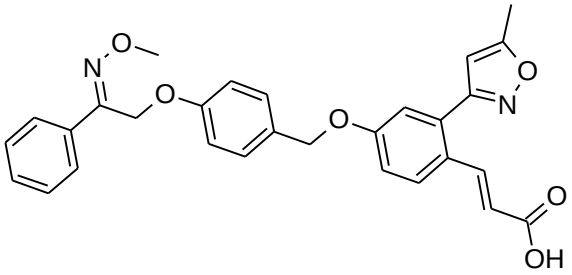


96

El Compuesto 96 se sintetizó a partir deetil 3-{2-(cianometoxi)-4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2- feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (Producto intermedio 134, 0.1 g, 0.199 mmol) y Pd-C (0.02 g), seguido por la hidrólisis descrita en el Esquema 16 (0.005 g, Rendimiento: 36.0%); Pureza: 93.97%.

Ejemplo 97

Ácido (2E, 2Z)-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]-2-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)fenil}prop-2-enoico

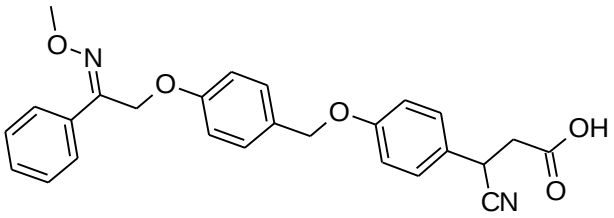


97

El Compuesto **97** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenil)metanol (0.02 g, 0.0545 mmol) y metil (2*E*)-3-[4-hidroxi-2-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)fenil]prop-2-enoato (0.012 g, 0.0436 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 18 (0.008 g, Rendimiento: 13.70%); Pureza: 95.32%.

Ejemplo 98

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (Racemato) (98)

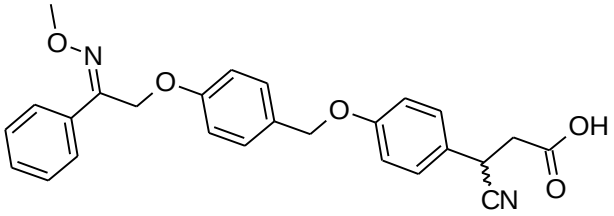


98

El Compuesto **98** se sintetizó a partir de (4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.55 g, 2.03 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.46 g, 2.22 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 30.1 %); Pureza: 93.18 %.

Ejemplo 99

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (Enantiómero-1) (99)

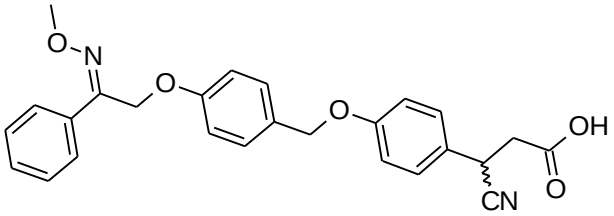


99 (Enantiómero-1)

El Compuesto **99** se sintetizó a partir de ácido (3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (**Compuesto 98**) HPLC preparativa quiral. (0.008 g, Rendimiento: 15 %); Pureza: 84.93%; Pureza Quiral: 98 %.

Ejemplo 100

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (Enantiómero-2) (100)

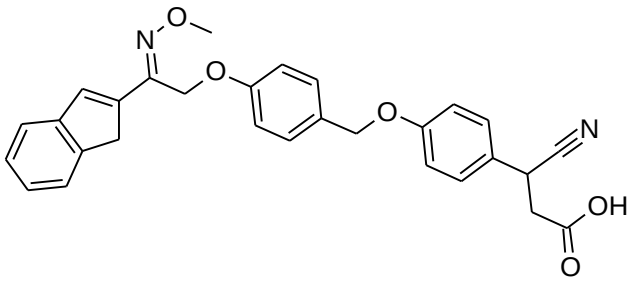


100 (Enantiómero-2)

El Compuesto **100** se sintetizó a partir de ácido (3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (**Compuesto 98**) HPLC preparativa quiral. (0.008 g, Rendimiento: 15 %); Pureza: 92.37%; Pureza Quiral: 95 %.

Ejemplo 101

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(1*H*-inden-2-il)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (101)

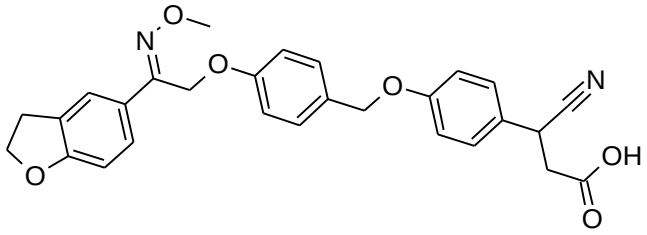


101

El Compuesto **101** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(1*H*-inden-2-il)-2-(metoxiimino) etil] oxi} fenil) metanol (0.079 g, 0.4 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.11 g, 0.4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 20.5 %); Pureza: 97.17 %.

Ejemplo 102

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(2, 3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (102)

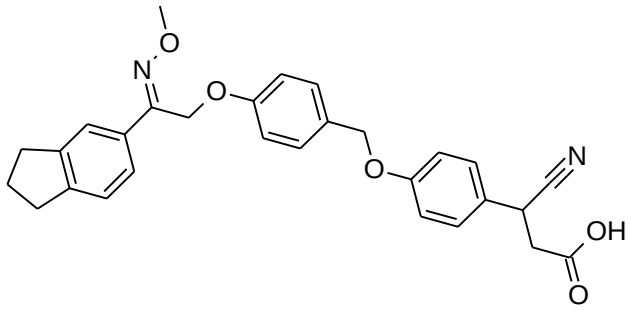


102

El Compuesto **102** se sintetizó a partir de ((4-{[(2*Z*)-2-(2, 3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(metoxiimino) etil] oxi} fenil) metanol (0.330 g, 1.0 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.216 g, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 56.2 %); Pureza: 94.55 %.

Ejemplo 103

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(2, 3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (103)

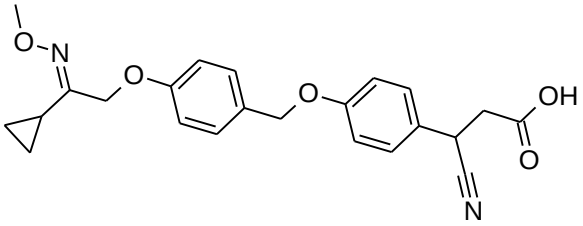


103

El Compuesto **103** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-(2, 3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-(metoxiimino) etil] oxi} fenil) metanol (0.25 g, 0.8 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.214 g, 1.04 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 38.4 %); Pureza: 95.42%.

Ejemplo 104

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-ciclopropil-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (104)

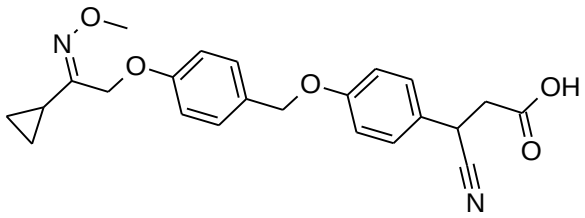


104

El Compuesto **104** se sintetizó a partir de (4-{[(2*E*)-2-ciclopropil-2-(metoxiimino) etil] oxi} fenil) metanol (0.5 g, 2.12 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.44 g, 2.12 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 44.24 %); Pureza: 85.80%.

Ejemplo 105

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-ciclopropil-2-(metoxiimino) etil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (105)

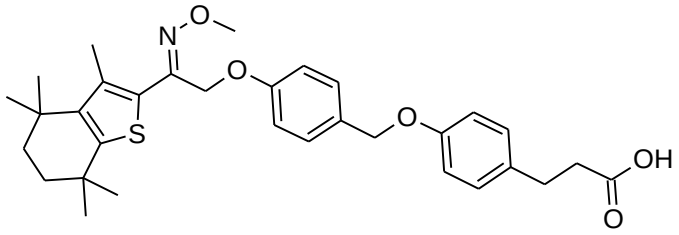


105

El Compuesto **105** se sintetizó a partir de (4-{[(2*Z*)-2-ciclopropil-2-(metoxiimino) etil] oxi} fenil) metanol (0.5 g, 2.12 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.44 g, 2.12 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 56.32 %); Pureza: 84.26%.

Ejemplo 106

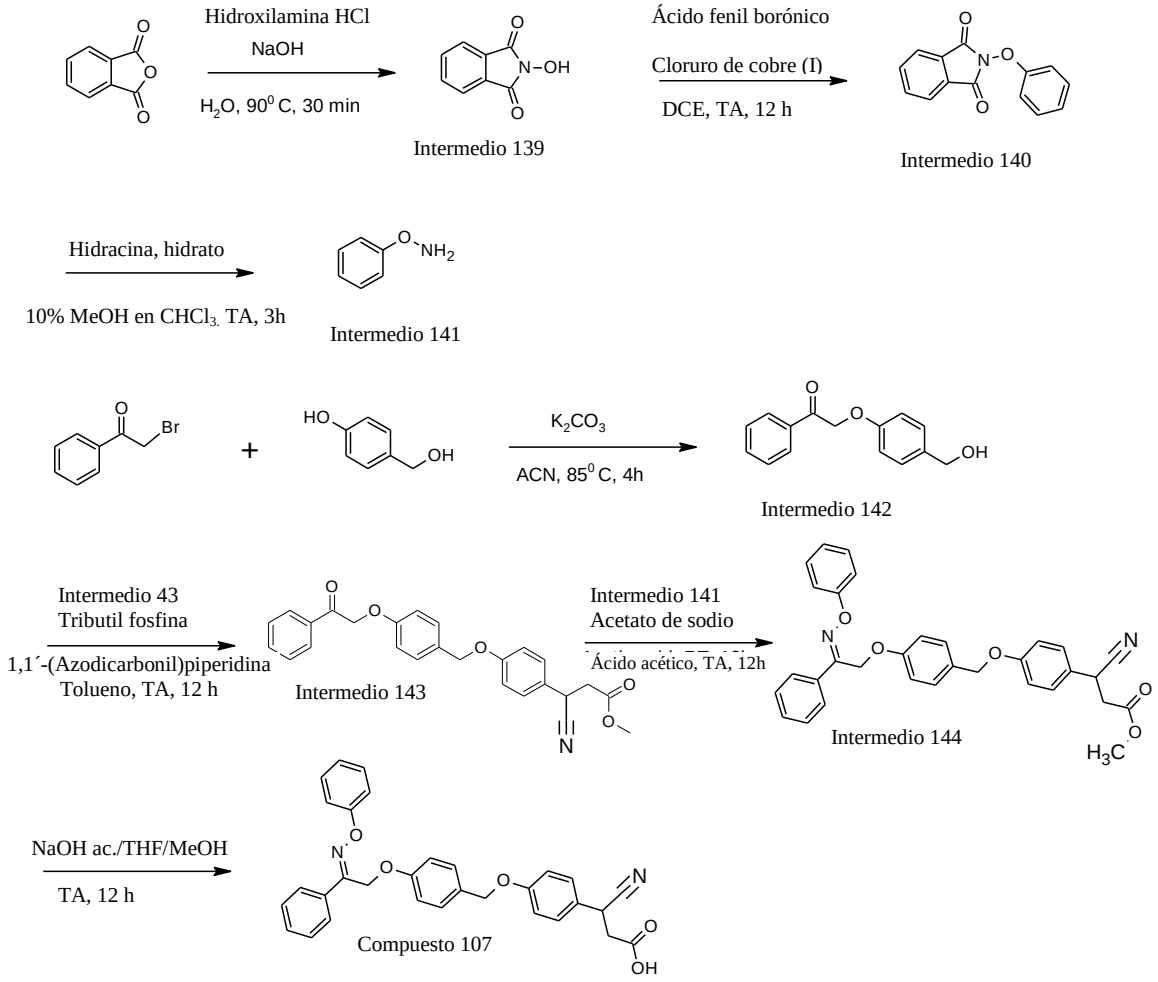
Ácido 3-{4-[(4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoico (106)



106

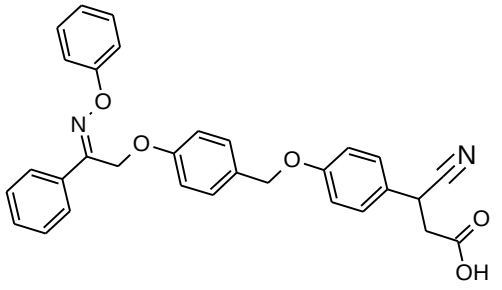
El Compuesto **106** se sintetizó a partir de (4-{[(2*E*)-2-(metoxiimino)-2-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etil]oxi}fenil)metanol (0.3 g, 0.7 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.135 g, 0.7 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 5 (0.008 g, Rendimiento: 2.16 %); Pureza: 97.59%.

Esquema 35:



Ejemplo 107

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(fenoxi imino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (107)



107

El Compuesto **107** se sintetizó a partir de*O*-fenil hidroxilamina (amino oxi) benceno (0.15 g, 1.4 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato (0.2 g, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 35. (0.008 g, Rendimiento: 10 %); pureza: 69.92% y 26.24%.

Producto intermedio 139: 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1, 3(2*H*)-diona

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargó hidrocloruro de hidroxilamina (5 g, 73 mmol) en agua, después se añadió lentamente 50% de solución de NaOH. A esto solución agitada, se añadió anhídrido ftálico (11.26 g, 76 mmol), se agitó a 90 ^{0}C por 40 min. Después se enfrió hasta TA, el sólido amarillento se eliminó por filtración. El filtrado se neutralizó con 30% de H_2SO_4 y se precipitó un sólido. El sólido se filtró en el matraz Buchner y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título (6.5 g, Rendimiento: 55.34 %): ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.80(s, 1H), 7.84(s, 4H).

Producto intermedio 140: 2-fenoxi-1*H*-isoindol-1, 3(2*H*)-diona

A un matraz de fondo redondo de un cuello de 50 ml se cargó con 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1 g, 6.13 mmol), tamices moleculares de 4 A^o (1 g) y cloruro de cobre (I) (0.61 g, 0.06 mmol) en DCE bajo una atmósfera abierta. A la mezcla de reacción agitada, se añadió ácido fenil borónico (1.5 g, 12.2 mmol) seguido por piridina (0.53 g, 6.7 mmol) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a TA por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se filtró a través una almohadilla de celita. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.86(q, 2H), 7.73-7.77(m, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.07-7.11(m, 3H).

Producto intermedio 141: *O*-fenil hidroxilamina (aminooxi) benceno

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-fenoxi-1H-isoindol-1, 3(2H)-diona (0.6 g, 2.5 mmol) y 10% de MeOH en $CHCl_3$ (15 ml). A la solución agitada se añadió hidrato de hidrazina (0.37 ml, 7.53 mmol) en en forma de gotas a TA y la agitación continuó por 3 h. La ftalzina [subproducto] se desechó como un sólido, el sólido se filtró y se lavó con 10% de MeOH en $CHCl_3$. El filtradose secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto crudo el cual se tomó para la próxima etapa inmediatamente.

Producto intermedio 142: 2-[4-(hidroxi metil) fenoxi]-1-feniletanona

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió 4-hidroxi-bencilalcohol (6.74 g, 25.1 mmol) y K_2CO_3 (10.4 g, 75.3 mmol). Después se agitó por 5 min. Se añadió 2-bromo-1-feniletanona (5 g, 25.1 mmol). Después la RM se calentó hasta 80 °C por 2 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. Al residuo se añadió después 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para dar el compuesto del título (5 g, Rendimiento: 82.2%); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.92-7.94(d, 2H), 7.53-7.58(t, 1H), 7.41-7.46(t, 2H), 7.21-7.24(d, 2H), 6.85-6.86(d, 2H), 5.22(s, 2H), 4.55(s, 2H).

Producto intermedio 143: Metil 3-ciano-3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml se cargaron 2-[4-(hidroxi metil) fenoxi]-1-feniletanona (2.5 g, 10.3 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-hidroxifenil) propanoato (2.5 g, 12.4 mmol) en 50 ml de tolueno. A esto se añadió tributilfosfina (3.33 g, 16.5 mmol) a 0^0 C y se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (4.165 g, 16.5 mmol) en forma de porciones durante un periodo de 15min a 0 °C. Después de 12h de agitación a TA, la mezcla se diluyó con n-hexano y se agitó por 10 min. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo el cual con trituración con acetato de etilo y éter de petróleo dio el producto puro. (2.5 g Rendimiento: 56.1 %);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.01.8.03(d, 2H), 7.67-7.72(t, 1H), 7.55-7.60(t, 2H), 7.34-7.37(d, 4H), 6.96-7.02(t, 4H),5.59(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.37-4.46(m, 1H), 3.61(s, 3H),3.07-3.16(m, 1H), 2.90-2.97(m, 1H).

Producto intermedio 144: Metil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(fenoxi imino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

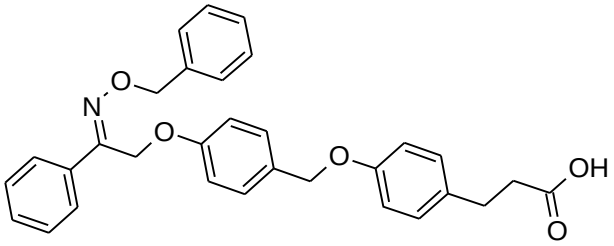
A un matraz de fondo redondo de un cuello de 50 ml cargado con metil 3-ciano-3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencil]oxi}fenil)propanoato (0.2 g, 0.466 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió O-fenil hidroxilamina (0.15 g, 1.4 mmol) seguido por acetato sódico(0.076 g, 9.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno por 3h. Después, la RM se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite. (0.12 g, Rendimiento: 42.95 %); MS (ESI, 120 eV): m/z =521.2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.70-7.74(m, 2H), 7.34-7.35(d, 4H), 7.23-7.29(m, 8H), 6.86-6.94(m, 4H), 5.36(s, 2H), 4.89(s, 2H), 4.14-4.19(t, 1H), 3.65(s, 3H), 2.88-2.96(dd, 1H), 2.70-2.78(dd, 1H)

Compuesto 107: ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(fenoxi imino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de THF. Al solvente agitado se añadió metil 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(fenoxi imino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoato(0.11 g, 0.211 mmol) y metanol (3 ml). La RM se llevó hasta 0 °C e hidróxido de sodio (0.03 g) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. Después la reacción se agitó a TA por 12 h. Después, los solventes se evaporaron y el producto crudo se disolvió en una mínima cantidad de agua (2 ml) y la capa acuosa se lavó con éter (5 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, el sólido se obtuvo como un semisólido. (0.008 g, Rendimiento: 8.0%); pureza: 69.92% y 26.24%

Ejemplo 108

Ácido 3-(4-{[4-({(2E, 2*Z*)-2-[(benciloxi) imino]-2-feniletil} oxi) bencil] oxi} fenil) propanoico (108)

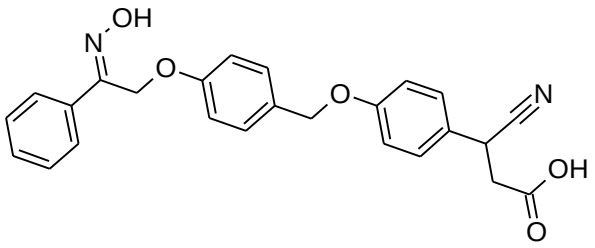


108

El Compuesto **108** se sintetizó a partir de*O*-bencil hidroxilamina [(aminooxi) metil] benceno (0.07 g, 0.4 mmol) y metil 3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato (0.15 g, 0.4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 35 (0.06 g, Rendimiento: 32.5 %); pureza: 84.22 % y 10.16 %.

Ejemplo 109

Ácido 3-ciano-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(hidroxi imino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (109)

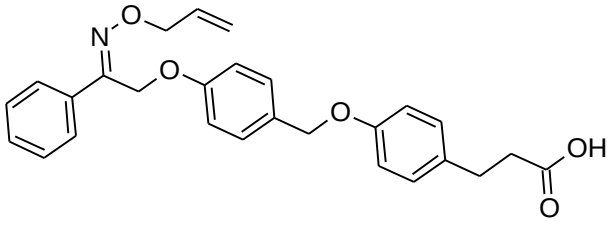


109

El Compuesto **109** se sintetizó a partir de O-hidroxil amina HCl (0.34 g, 1.15 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato (1.4 g, 3.26 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 35. (0.26 g, Rendimiento: 14.8 %); pureza: 92.16 %.

Ejemplo 110

Ácido 3-(4-{[4-({(2E, 2*Z*)-2-fenil-2-[(prop-2-en-1-iloxi) imino] etil} oxi) bencil] oxi} fenil) propanoico (110)

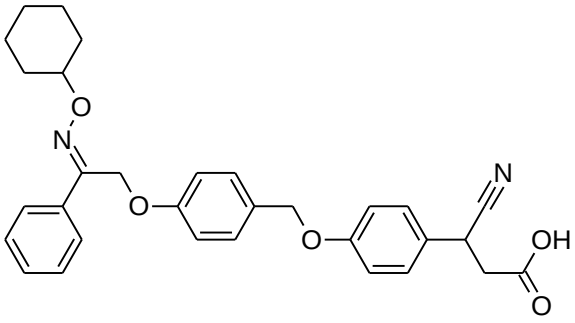


110

El Compuesto **110** se sintetizó a partir de*O*-prop-2-en-1-ilhidroxilamina 3-(aminooxi) prop-1-ene (0.2 g, 1.8 mmol) metil 3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato (0.37 g, 0.09 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 35 (0.08 g, Rendimiento: 12 %); pureza: 86.5 % y 9.06 %.

Ejemplo 111

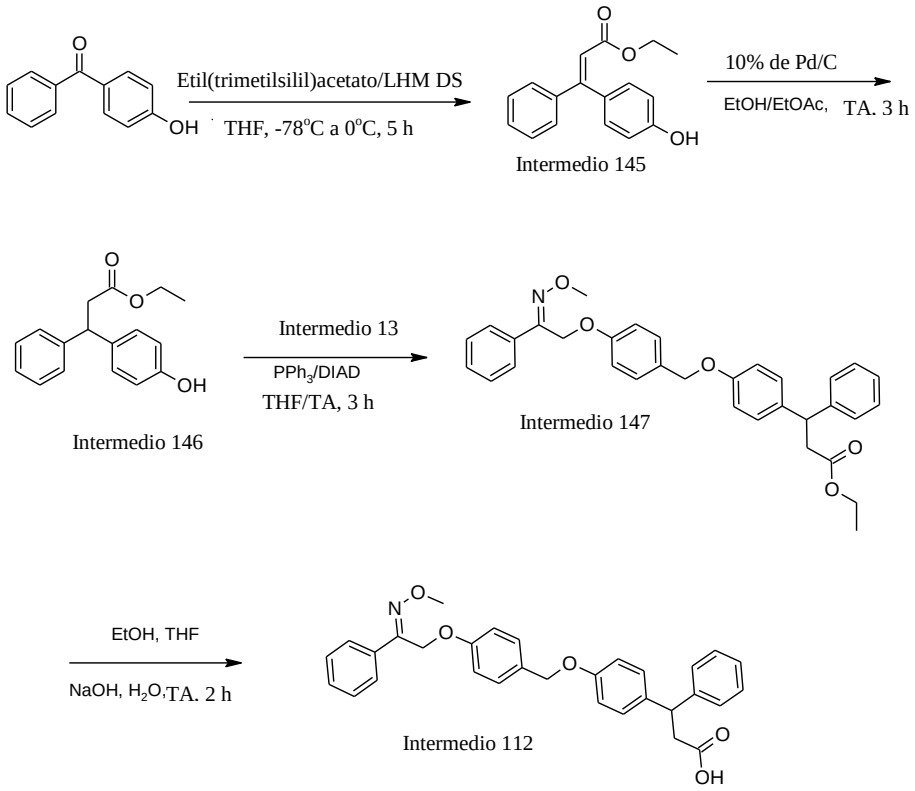
Ácido 3-ciano-3-(4-{[4-({(2*Z*)-2-[(ciclohexiloxi) imino]-2-feniletil} oxi) bencil] oxi} fenil) propanoico (111)



111

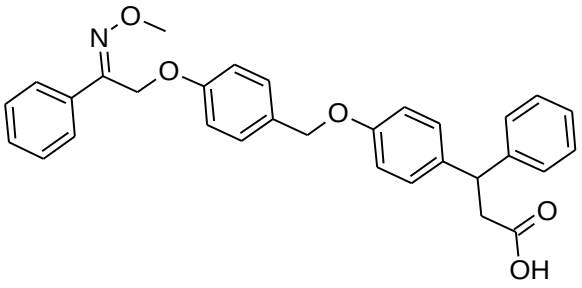
El Compuesto **111** se sintetizó a partir de O-hidroxil amina HCl (0.16 g, 1.4 mmol) y metil 3-ciano-3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato (0.2 g, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 35. (0.06 g, Rendimiento: 24 %); pureza: 95 %.

Esquema 36:



Ejemplo 112

Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-fenilpropanoico (112)



112

El Compuesto **112** se sintetizó a partir de etil 3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato (0.6 g, 2.2 mmol) y (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.6 g, 2.2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 36. (0.2 g, Rendimiento: 18.2 %); pureza: 98.55%.

Producto intermedio 145: etil (2*Z*)-3-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-enoato

A una solución de HMDS (21.17 g, 131.1 mmol) en THF (200 ml) se enfrió hasta - 40^{0}C. Después se añadió n-BuLi (56.7 ml, 136.22 mmol) y se agitó a la misma temperatura por 45 min. Después de eso (4-hidroxifenil) (fenil) metanona (2 g, 10 mmol) en THF se añadió lentamente durante un periodo de 10 min y se agitó a – 40 ^{0}C a – 30 ^{0}C por una hora. Después etil (trimetilsilil) acetato (2.42 g, 15.1 mmol) se añadió en forma de gotas y se agitó a 0 ^{0}C a 15 ^{0}C para el completamiento del material de partida (4 h). Después que la reacción se completó, la reacción se apagó con cloruro amónico y después THF se evaporó al vacío y la solución resultante se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó a través de cromatografía y se trituró con n-Hexano para proporcionar un aceite de color rojo como el producto (1.5 g, Rendimiento: 55.9%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.33(m, 4H), 7.01-7.74(d, 1H), 6.7-7.16(m, 4H), 6.25(s, 1H), 3.94-3.99(q, 2H), 1.07-1.10(t, 3H)

Producto intermedio 146: etil 3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato

Un agitador par de 500 ml cargado con etil (2*Z*)-3-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-enoato (1 g, 3.7 mmol) en etanol/acetato de etilo se desgasificó con nitrógeno por 2min. Se añadió 10% de Pd/C (0.4 g, 10%) y se aplicó 50 psi de presión de H_2 por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de celita y se lavó la almohadilla con exceso de etanol. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un aceite como el producto.(0.6 g, Rendimiento: 60.1%);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21(s, 1H), 7.07-7.29(m, 7H), 6.63-6.66(d, 2H), 4.29-4.34(t, 1H), 3.89-3.96(q, 2H), 3.02-3.03(d, 2H), 0.99-1.04(t, 3H)

Producto intermedio 147: Etil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-fenilpropanoato

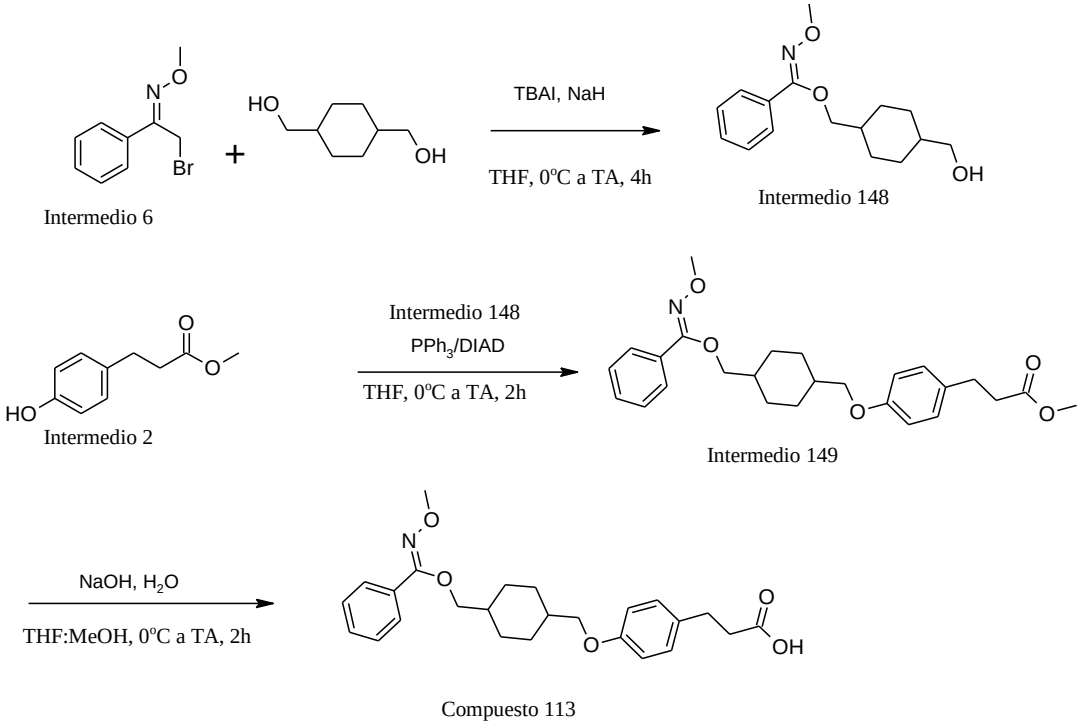
A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml se cargó etil 3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato (0.6 g, 2.2 mmol) y (4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} fenil) metanol (0.6 g, 2.2 mmol) en 20 ml de THF. A esto se añadió trifenil fosfina (0.755 g, 2.88 mmol) a 0 ^{0}C y se añadió DIAD (0.59 g, 2.88 mmol) en forma de porciones durante un periodo de 15 min a 0 °C. Después de 12h de agitación a TA, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se

concentró para proporcionar un aceite amarillo como el producto (0.6 g, Rendimiento: 52.17 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57-7.60(m, 2H), 7.06-7.31(m, 12H), 6.84-6.86(m, 4H), 5.12(s, 2H), 4.84(s, 2H), 4.39-4.45(t, 1H), 3.86-4.01(m, 5H), 2.92-2.95(d, 2H), 1.00-1.05(t, 3H).

Compuesto 112: Ácido 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-fenilpropanoico

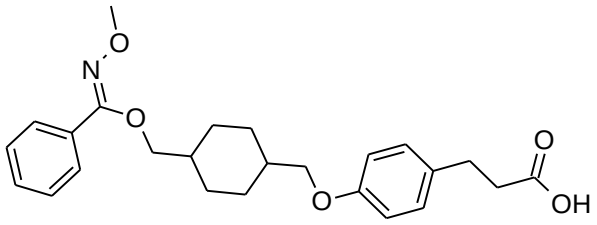
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de THF. Al solvente agitado se añadió metil etil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-3-fenilpropanoato (0.6 g, 1.1 mmol) y metanol (3 ml). La RM se llevó hasta 0 °C e hidróxido de sodio (0.09 g) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. Después la reacción se agitó a TA por 12 h. Después, los solventes se evaporaron y el producto crudo se disolvió en una mínima cantidad de agua (2 ml) y la capa acuosa se lavó con éter (5 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, el sólido se obtuvo como un semisólido. (0.2 g, Rendimiento: 35.71%); pureza: 35.7%.

Esquema 37



Ejemplo 113

Ácido 3-(4-{[4-({[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} metil) ciclohexil] metil} fenil) propionico (113)



113

El Compuesto **113** se sintetizó a partir de [4-({[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} metil) ciclohexil] metanol (0.7g, 2.4 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato (0.43g, 2.4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 37. (0.4g, Rendimiento: 38.5 %); pureza: 49.3% y 50.04%.

Producto intermedio148: [4-({[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} metil) ciclohexil] metanol

A una matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 100 ml cargado con una suspensión de NaH (0.33 g, 13.8 mmol) en THF (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ciclohexano-1,4-diildimetanol (1 g, 6.93 mmol) en THF en forma de gotas a 0 °C. Esta solución se agitó a la misma temperatura por 5min seguido por la adición de (1*Z*)-2-bromo-*N*-metoxi-1-feniletanimina (1.72 g, 9.5 mmol) y TBAI (0.128 g, 0.34 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4h. El exceso de NaH se apagó con hielo y se agitó por 5min. Después, la RM se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo comom un aceite (0.7g, Rendimiento: 35%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.93 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 4.57(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.34-3.41(dd, 2H), 3.13-3.23(dd, 2H), 1.19-1.40(m, 8H)

Producto intermedio149: Metil3-(4-{[4-({[2E,2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi} metil) ciclohexil] metoxi}fenil)propanoato

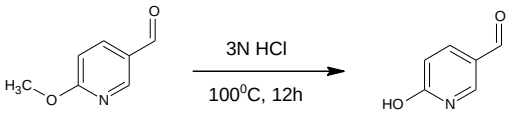
A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml se cargó [4-({[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}metil)ciclohexil]metanol (0.7g, 2.4 mmol) y (metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.43 g, 2.4 mmol) en 20 ml de THF. A esto se añadió trifenil fosfina (0.82 g, 3.12 mmol) a 0^0 C y se añadió DIAD (0.63 g, 3.12 mmol) en forma de porciones durante un periodo de 15 min a 0 °C. Después de 12h de agitación a TA, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre

Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un aceite amarillo como el producto (0.6 g Rendimiento: 55.17 %);^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.62(t, 2H), 7.19-7.29(t, 3H), 7.02-7.04(m, 2H), 6.70-6.74(m, 2H), 4.57(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.59-3.69(m, 5H), 3.14-3.25(m, 2H), 2.81-2.82(dd, 2H), 2.52-2.55(dd, 2H), 1.19-1.54(m, 8H).

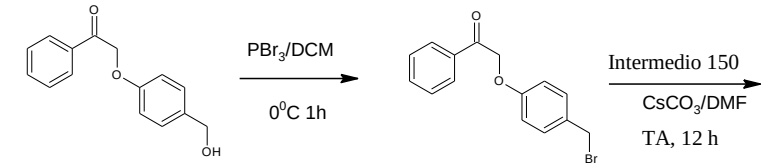
Compuesto 113: Ácido 3-(4-{[4-({[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} metil) ciclohexil] metoxi} fenil) propanoico

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de THF. Al solvente agitado se añadió metil 3-(4-{[4-({[2E,2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}metil)ciclohexil]metoxi}fenil)propanoato (0.6 g, 1.32 mmol) y metanol (3 ml). La RM se llevó hasta 0 °C e hidróxido de sodio (0.09 g) en agua (1 ml) se añadió en forma de gotas. Después la reacción se agitó a TA por 12 h. Después, los solventes se evaporaron y el producto crudo se disolvió en una mínima cantidad de agua (2 ml) y la capa acuosa se lavó con éter (5 ml X 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, el sólido se obtuvo como un aceite. (0.2 g, Rendimiento: 70 %); pureza: 49.3% y 50.04%.

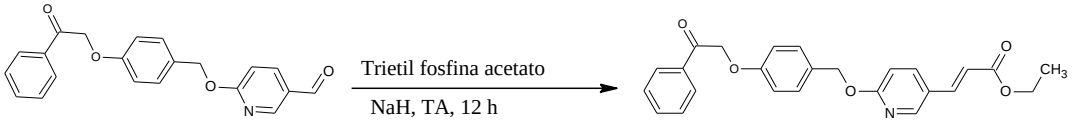
Esquema 38:



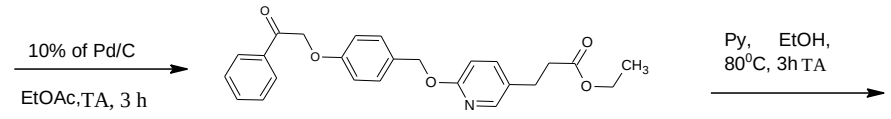
Intermedio 150



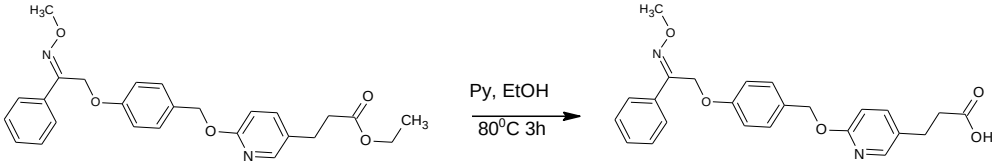
Intermedio 142 Intermedio 151



Intermedio 152 Intermedio 153



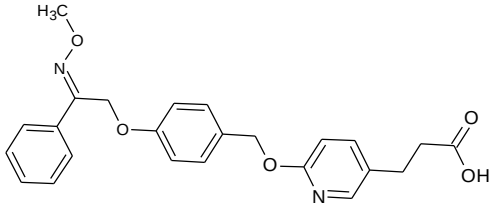
Intermedio 154



Intermedio 155 Compuesto 144

Ejemplo 114

Ácido 3-{6-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] piridin-3-il} propanoico (114)



114

El Compuesto **114** se sintetizó a partir de 2-[4-(bromometil) fenoxi]-1-feniletanona (0.61 g, 2 mmol) y 6-hidroxipiridina-3-carbaldehído (0.25 g, 2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 38. (0.01g, Rendimiento: 21.8 %) pureza: 85%.

Producto intermedio 150: 6-hidroxipiridina-3-carbaldehído

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó 6-metoxipiridina-3-carbaldehído (1 g, 7 mmol), se añadió 3N HCl (20 ml) y después se sometió a reflujo a 100 ^{0}C por 12h. La RM se enfrió lentamente hasta la TA. El sólido se obtuvo con enfriamiento. Se filtró e un matraz Buchner y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título como cristales blancos (0.3g, Rendimiento: 37%)

Producto intermedio 151: 2-[4-(bromometil) fenoxi]-1-feniletanona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con 2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-feniletanona(10 g, 41.2 mmol) en DCM se añadió tribromuro de fósforo(16.76 g, 61.9 mmol) en gotas durante un periodo de 5min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA por 1h y después se apagó con agua helada. Se diluyó con exceso de DCM, se lavó con agua, solución de $NaHCO_3$ sat. y solución de salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto (9 g, Rendimiento: 71.4%); ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.90-7.93 (t, 2H), 7.53-7.58 (t, 1H), 7.41-7.46 (t, 2H), 7.23-7.26(d, 2H), 6.81-6.84(t, 2H), 5.20(s, 2H), 4.40(s, 2H).

Producto intermedio152: 6-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} piridina-3-carbaldehído

A una solución de metil 6-hidroxipiridina-3-carbaldehído(0.25 g, 2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de cesio (0.97 g, 3 mmol) y se agitó a TA por 30 min. Después se añadió 2-[4-(bromometil)fenoxi]-1-feniletanona(0.61g, 2 mmol), esta masa resultante se agitó a 80 ^{0}C por 12h, la reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de columna para obtener un sólido marrón pálido como el producto (0.4 g, Rendimiento:60%); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.59(s, 1H)7.95-8.02(m, 2H), 7.67-7.78(m, 3H), 7.54-7.59(m, 2 H), 7.30-7.33 (d, 2H), 6.93-6.96(d, 2H), 6.49-6.53(d, 1H), 5.57(s, 2H), 5.11(s, 2H).

Producto intermedio 153: etil (2*E*)-3-(6-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} piridin-3-il) prop-2-enoato

A una suspensión agitada de NaH (0.025 g, 1 mmol) en THF seco (10 ml) a 0^0 C se añadió trietil fosfonoacetato (0.224g, 1 mmol) lentamente y se agitó por 30 min. Después se añadió 6-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencil]oxi}piridina-3-carbaldehído(0.4.g, 1 mmol) disuelto en THF y se agitó a TA por 12h. La RM se apagó con hielo y se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar un aceite amarillo pálido como el producto (0.13 g, Rendimiento: 31%); MS (ESI, 120eV): m/z = 418 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 154: etil 3-(6-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} piridin-3-il) propanoato

Una solución de etil (2E)-3-(6-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencil]oxi}piridin-3-il)prop-2-enoato (0.13 g, 0.31 mmol) en una mezcla de acetato de etilo-etanol se desgasificó bien y se añadió paladio carbono (10 mg), y se agitó bajo cámara de hidrógeno por 3 h. La masa de reacción se filtró a través una almohadilla de celita y se concentró hasta un aceite incoloro (0.12g, Rendimiento: 95%); MS (ESI, 120eV): m/z = 420 $(M+H)^+$.

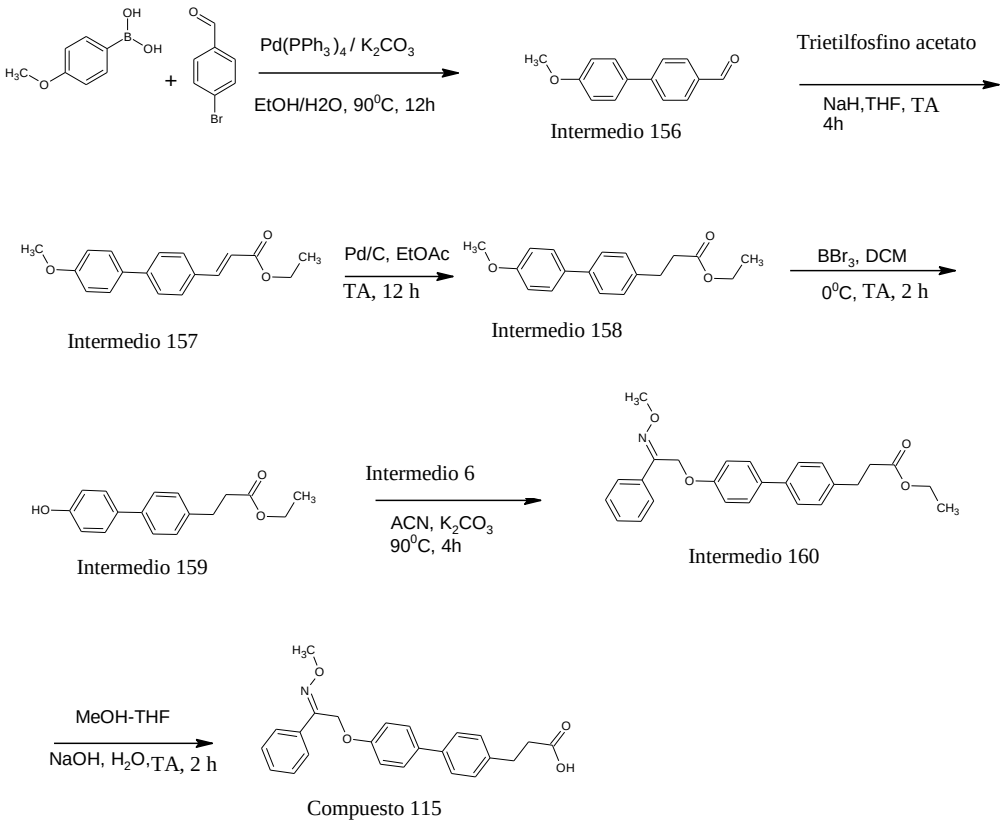
Producto intermedio 155: Etil 3-{6-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] piridin-3-il} propanoato

A una solución de etil (2E)-3-(6-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencil]oxi}piridin-3-il)prop-2-enoato (0.13 g, 0.3 mmol) en etanol se añadió piridina (0.038 g, 0.45 mmol) e hidrocloruro de O-metoxilamina ,la masa resultante se sometió a reflujo a 80 ^{0}C por 3 h. La reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta un aceite incoloro (0.03 g, Rendimiento: 23%); MS (ESI, 120eV): m/z = 449 $(M+H)^+$.

Compuesto 114: Ácido 3-{6-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] piridin-3-il} propanoico

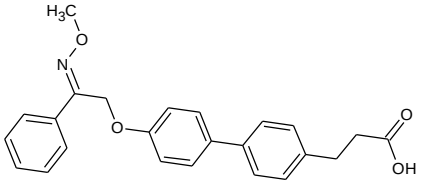
A una solución agitada de etil 3-{6-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] piridin-3-il} propanoato (0.03 g, 0.067 mmol) en la mezcla de THF y etanol se añadió NaOH acuoso (0.03 g, 0.067 mmol) a 0 ^{0}C, después se agitó a TA por 2 h. Después del completamiento de la reacción SM la masa se concentró al vacío a 25 ^{0}C para eliminar los solventes y se diluyó con agua. La porción acuosa se neutralizó con ácido cítrico hasta un pH neutral, después se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por TLC preparativa para proporcionar un aceite incoloro como el producto (0.01 g, Rendimiento: 35%); pureza: 85%.

Esquema 39:



Ejemplo 115

Ácido 3-(4'-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bifenil-4-il) propanoico (115)



115

El Compuesto **115** se sintetizó a partir de etil 3-(4'-hidroxibifenil-4-il) propanoato (0.27 g, 1 mmol) y (1*Z*)-2-bromo-*N*-metoxi-1-feniletanimina (0.23 g, 1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 39. (0.2 g, 49.8 %) pureza: 99.5%.

Producto intermedio 156: 4'-Metoxibifenil-4-carbaldehído

A una solución de ácido (4-metoxifenil)borónico (1 g, 6.6 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1.2 g, 3.5 mmol) en una mezcla de etanol-agua se añadió carbonato potásico (1.7 g, 12.0 mmol) y se desgasificó bien y se añadió tetrakis (0.7 g, 0.6 mmol) y se agitó bajo argón por 12 h, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y soluciones de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta un sólido marrón como el producto (1g, Rendimiento: 71.4%).^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.96(s, 1H), 7.84(d, 2H), 7.63-7.66(d, 2H), 7.51-7.54(s, 2H), 6.93-6.95(d, 2H), 3.80(s, 3H)

Producto intermedio 157: Etil (2*Z*)-3-(4'-metoxibifenil-4-il) prop-2-enoato

A una suspensión agitada de NaH (0.14 g, 5.8 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 ^{0}C se añadió trietil fosfonoacetato (1.3 g, 5.8 mmol) lentamente y se agitó por 30 min. Después se añadió 4'-metoxibifenil-4-carbaldehído (1 g, 4.7 mmol) disuelto en THF y se agitó a TA durante toda la noche. La RM se apagó con hielo y se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1 g, Rendimiento: 74.4%): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.47-7.61(m, 8H), 6.90-6.93(d, 2H), 4.17-4.24(m, 2H), 3.78(s, 3H), 1.25-1.30(t, 3H).

Producto intermedio 158: Etil 3-(4'-metoxibifenil-4-il) propanoato

A una solución de etil (2E)-3-(4'-metoxibifenil-4-il)prop-2-enoato (1g, 3.5 mmol) en acetato de etilo se añadió ácido acético y se desgasificó bien con argón y se añadió paladio carbono (100 mg) y se agitó bajo hidrógeno durante toda la noche, la TLC muestra una nueva mancha, la RM se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar un sólido blanco (0.7g, Rendimiento: 71.4%).

Producto intermedio 159: Etil 3-(4'-hidroxibifenil-4-il) propanoato

A una solución de etil 3-(4'-metoxibifenil-4-il)propanoato (0.35 g, 1.2 mmol) en diclorometano se añadió borotribromuro (0.4 g, 1.6 mmol) a 0 ^{0}C y se agitó a TA por 30 min, la reacción se apagó con etanol y se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico, después se concentró hasta un sólido blanco (0.27 g, Rendimiento:83.3%): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.49(s, 1H), 7.43-7.48(t, 4H), 7.23-7.26(d, 2H), 6.81-6.84(d, 2H), 4.01-4.08(m, 2H), 2.83-2.88(t, 2H), 2.59-2.64(t, 2H), 1.13-1.18(t, 3H).

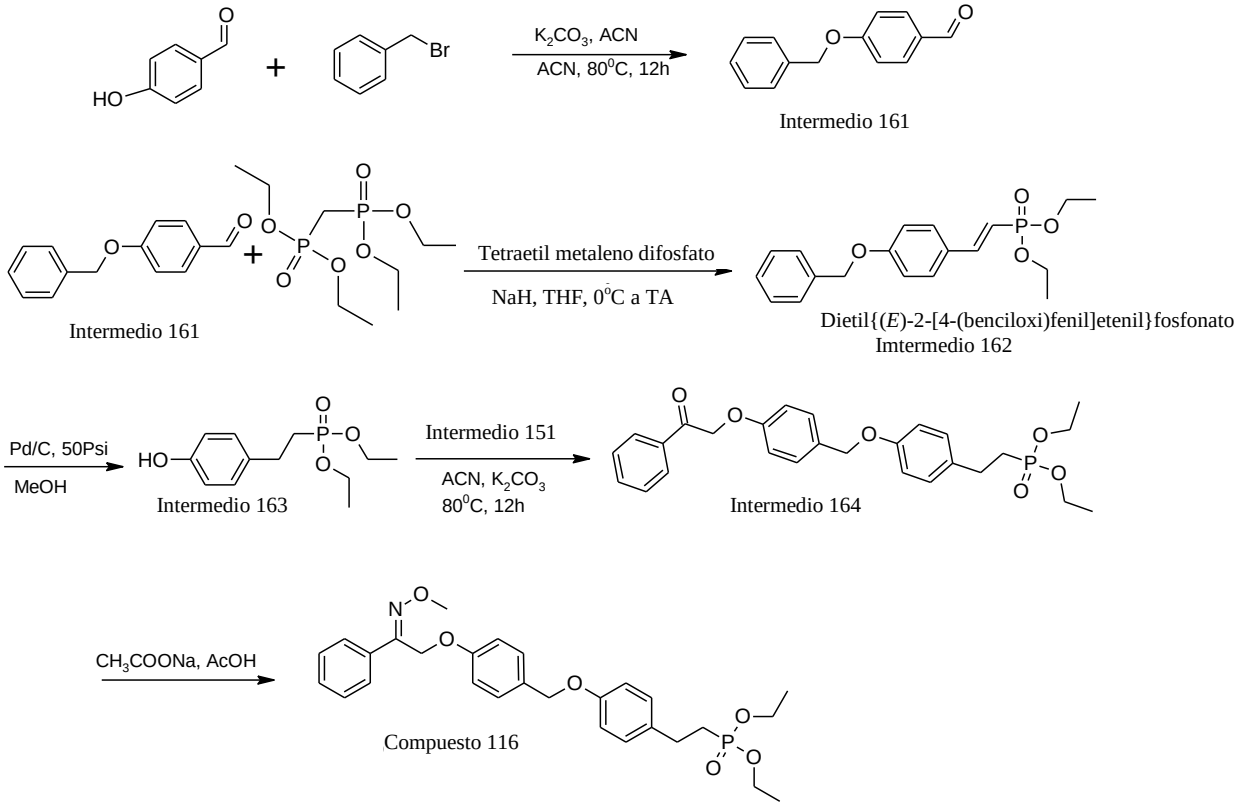
Producto intermedio 160: Etil 3-(4'-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bifenil-4-il) propanoato

A una solución de etil 3-(4'-hidroxibifenil-4-il)propanoato(0.27 g, 0.001 mmol) en acetonitrilo se añadió carbonato potásico (0.27 g, 0.002 mmol) y (1Z)-2-bromo-N-metoxi-1-feniletanimina (0.23 g, 0.001 mmol) y se sometió a reflujo a 80 ^{0}C por 3 h . La RM se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto crudo el cual se purificó en una columna comb-flash para obtener un sólido gomoso blanco como el producto (0.25 g, Rendimiento: 60%): MS (ESI, 120eV): m/z = 418 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.63(m, 2H), 7.37-7.42(m, 4H), 7.26-7.28(m, 3H), 7.15(d, 2H) , 6.88-6.90(d, 2H), 5.15(s, 2H), 4.03-4.10(m, 2H), 3.99(s, 3H), 2.87-2.93(t, 2H), 2.54-2.60(t, 2H), 1.17-1.19(t, 3H).

Compuesto 115: Ácido 3-(4'-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bifenil-4-il) propanoico

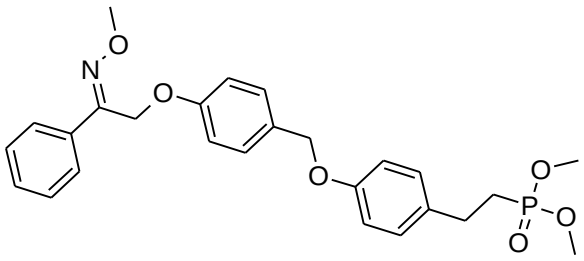
A una solución de etil 3-(4'-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bifenil-4-il)propanoato (0.25 g, 0.6 mmol) en THF se añadió etanol y solución acuosa de NaOH y se agitó a TA por 2 h, la masa de reacción se concentró para eliminar los solventes y se diluyó con agua y neutralizó con 1 N HCl y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y soluciones de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta un sólido blanco (0.2 g, 83.3%); pureza: 99.5%

Esquema 40:



Ejemplo 116

Dimetil (2-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} etil) fosfonato (116)



116

El Compuesto **116** se sintetizó a partir de2-[4-(bromometil) fenoxi]-1-feniletanona (0.2 g, 0.657 mmol) y (dimetil [2-(4-hidroxifenil) etil] fosfonato (0.17 g, 0.657 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 40. (0.006 g, Rendimiento: 12.6 %); pureza; 79.9% y 12.52%

Producto intermedio 161: 4-(benciloxi) benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 80 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió 4-hidroxi benzaldehído (4 g, 33 mmol) y K_2CO_3 (9 g, 65 mmol). Después se agitó por 5 min. Se añadió bromuro de bencilo (6.7 g, 39 mmol). Después la RM se calentó hasta 80 °C por 2 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. Al residuo se añadió después 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para dar el compuesto del título (4.5 g, 64.75%).

Producto intermedio 162: Dietil {(*E*)-2-[4-(benciloxi) fenil] etenil} fosfonato

A una matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 100 ml cargado con una suspensión de NaH (0.14g, 5.67 mmol) en THF (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió tetraetil metanodiilbis(fosfonato) (1.63 g, 5.67 mmol) en THF en forma de gotas a 0 ^{0}C. Esta solución se agitó a la misma temperatura por 5min seguido por la adición de 4-(benciloxi) benzaldehído lentamente. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. El exceso de NaH se apagó con hielo y se agitó por 5 min. Después la RM se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo comom un aceite (1.6 g, Rendimiento: 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.45(m, 8H), 6.89-7.23(d, 2H), 5.96-6.08(t, 1H), 5.03(s, 2H), 4.0-4.1(m, 3H), 1.26-1.30(t, 3H)

Producto intermedio 163: dietil [2-(4-hidroxifenil) etil] fosfonato

Un agitador de barra de 500 ml cargado con etil dimetil {(*E*)-2-[4-(benciloxi)fenil]etenil}fosfonato (1.6 g, 4.62 mmol) en MeOH se desgasificó con nitrógeno por 2 min. Se añadió 10% de Pd/C (0.5 g, 10%) y se aplicó 50 psi de presión de H_2 por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de celita y se lavó la almohadilla con exceso de MeOH. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un aceite como el producto (1.01 g, Rendimiento: 84.16%).

Producto intermedio 164: dietil [2-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) etil] fosfonato

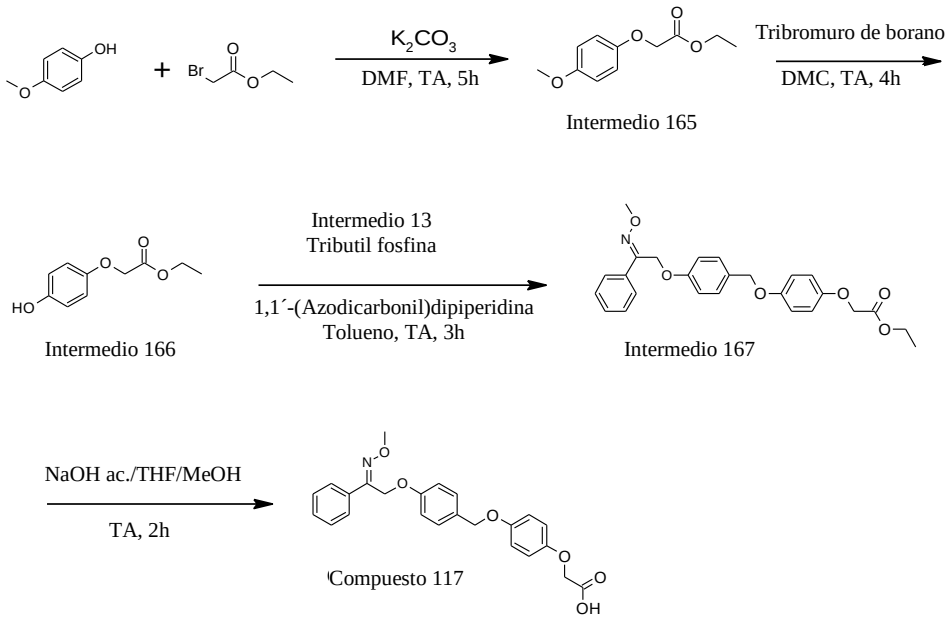
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de acetonitrilo. Al solvente agitado se añadió dimetil [2-(4-hidroxifenil) etil] fosfonato (0.17 g, 0.66 mmol) y K_2CO_3 (0.27 g, 1.97 mmol). Después se agitó por 5 min. Se añadió 2-[4-(bromometil) fenoxi]-1-feniletanona (0.2 g, 0.66 mmol). Después la RM se calentó hasta 80 °C por

2 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la RM se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. Al residuo se añadió después 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse para dar el compuesto del título (0.14 g, 45.2%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.01-8.04(d, 2H), 7.68-7.70(t, 1H), 7.55-7.60(d, 2H), 7.33-7.36(d, 2H), 7.14-7.17(d, 2H), 6.96-6.98(d, 2H), 6.89-6.92(d, 2H), 5.59(s, 2H), 4.98(s,2H), 3.92-4.04(m, 4H), 2.66-2.75(m, 2H), 1.94-2.05(m, 2H), 1.18-1.91(m, 6H)

Compuesto 116: Dietil (2-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} etil) fosfonato

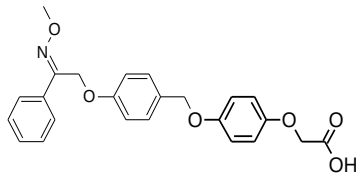
A un matraz de fondo redondo de un cuello de 50 ml cargado con dimetil [2-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencil]oxi}fenil)etil]fosfonato (0.02 g, 0.041 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió hidrocloruro de O-metoxilamina (0.007 g, 0.062 mmol) seguido por acetato sódico (0.005 g, 0.083 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 h. Después, la RM se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ sat. (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite. (0.006 g, Rendimiento: 28.57%) MS (ESI, 120eV): m/z = 512 $(M+H)^+$; Pureza: 79.9% y 12.52%

Esquema 41



Ejemplo 117

Ácido {4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenoxi} acético (117)



117

El Compuesto **117** se sintetizó a partir del Producto intermedio 13 (0.22 g, 1.020 mmol) y etil (4-hidroxifenoxi)acetato (0.20 g, 1.020 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 41 (0.060 g, Rendimiento: 13.72 %); Pureza: 97.98%.

Producto intermedio 165: etil (4-metoxifenoxi) acetato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 12 ml de DMF. Al solvente agitado se añadió K_2CO_3 (2.2 g, 16 mmol), 4-metoxifenol(1 g, 8 mmol) y etil bromoacetato (1.1 ml, 9.6 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a TA por 5 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (2 g, Rendimiento: 90 %).

Producto intermedio 166: Etil (4-hidroxifenoxi) acetato

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 20 ml de DCM. Al solvente agitado se añadió etil (4-metoxifenoxi) acetato (2 g, 9.5 mmol) y borotribromuro (1.85 g, 11.0 mmol) se añadió a 0 ^{0}C. Después se agitó a 0 ºC por 30-45 min. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la masa de reacción se apagó con bicarbonato sódico y se concentró la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse, el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente para dar el producto (0.2 g Rendimiento: 20 %) : ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.97(s, 1H), 6.72-6.75(d, 2H), 6.64-6.67(d, 2H), 4.62 (s, 2H) 4.11-4.18 (q,2H), 1.18-1.22(t,3H).

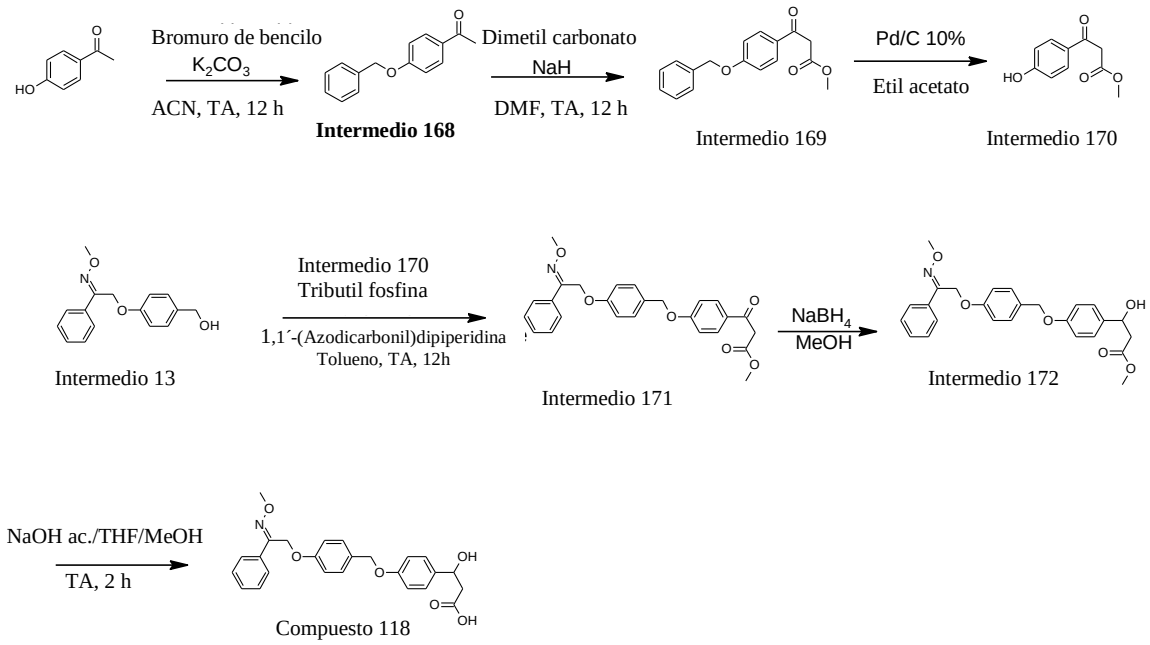
Producto intermedio 167: Etil {4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenoxi} acetato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadió etil (4-hidroxifenoxi)acetato (0.2 g, 1.030 mmol) y (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenil)metanol (0.22 g, 0.810 mmol), se añadió tributil fosfina (0.268 g, 1.32 mmol) y 1,1'(azodicarbonil)di-piperidena (0.33 g, 1.326 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a TA por 3 hrs. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente (0.13 g Rendimiento: 28.3 %):^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.57-7.60(m.2H), 7.18-7.28(m, 5H), 6.82-6.84(d, 3H), 6.78-6.79(d, 3H), 5.12(s, 2H), 4.83(s, 2H), 4.49(s, 2H), 4.15-4.22(m, 2H), 3.98(s, 3H), 1.19-1.24 (t,3H).

Compuesto 117: Ácido {4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenoxi} acético

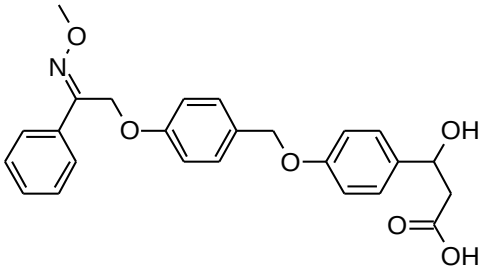
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 3 ml de etanol y 3 ml de THF. Al solvente agitado se añadió etil {4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenoxi} acetato (0.13 g, 1.289 mmol) y NaOH se añadió seguido por agua (1 ml) a 0 ºC. Después se agitó a TA por 5 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se evaporó completamente y el producto crudo se lavó con éter, y se diluyó con agua y después se neutralizó con 1N HCl, después se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se evaporó en un evaporador rotatorio para dar el producto (0.06 g Rendimiento: 49.5%).Pureza: 97.98%

Esquema 42



Ejemplo 118

Ácido 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (118)



118

El Compuesto **118** se sintetizó a partir demetil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 42 (0.02 g, Rendimiento: 26.5 %); Pureza: 45.3% y 43.6%.

Producto intermedio 168: 1-[4-(benciloxi) fenil] etanona

A una solución agitada de 1-(4-hidroxifenil) etanona (5 g, 36 mmol) en acetonitrilo 50 ml se añadió carbonato potásico (9.9 g, 72 mmol) y bromuro de bencilo (7.5 g, 44 mmol) y se agitó a TA durante toda la noche, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, a la capa orgánica se le proporcionó lavados de agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, la evaporación a presión reducida produjo el compuesto del título como un sólido blanco (7 g

Rendimiento: 84.1 %): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.88(d, 2H), 7.25-7.37(m, 5H), 6.92-6.95(d, 2H), 5.06(s, 2H), 2.48(s, 3H).

Producto intermedio 169: Metil 3-[4-(benciloxi) fenil]-3-oxopropanoato

A una suspensión agitada de NaH (3.7 g, 154.2 mmol) en DMF (25 ml) se añadió 1-[4-(benciloxi) fenil] etanona (7 g, 31 mmol) a -5 ºC y se agitó por 30 min, después carbonato de dimetilo (13.5 g, 150 mmol, disuelto en DMF) se añadió a -5 ^{0}C lentamente (exotérmico) y se calentó lentamente hasta la TA, se agitó a TA durante toda la noche. La masa de reacción se apagó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró para dar el producto (7 g, Rendimiento: 92 %): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.87(d, 2H), 7.28-7.35(m, 5H), 6.94-6.96(d, 2H), 5.07(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.68(s, 3H)

Producto intermedio 170: Metil 3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron acetato de etilo (15 ml), a eso un solvente agitado se añadió metil 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-oxopropanoato (0.3 g, 1.05 mmol), y se añadió paladio carbono 10% (80 mg). Después de la adición, el balón de hidrógeno se fijó a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. Después la capa orgánica se concentró y se secó. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (0.2 g, Rendimiento: 98%).

Producto intermedio 171: Metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-oxopropanoato

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se cargaron 10 ml de tolueno. Al solvente agitado se añadió metil 3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropanoato (0.2 g,1.036 mmol) y(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenil)metanol (0.22 g, 0.82 mmol) se añadió tributil fosfina (0.271 g, 1.324 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)di-piperidina en forma de porciones a 0 ^{0}C(0.339 g, 1.346 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a TA por 12 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente (0.05 g Rendimiento: 14 %) MS (ESI, 120 eV): m/z = 448.1 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 172: Metil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato

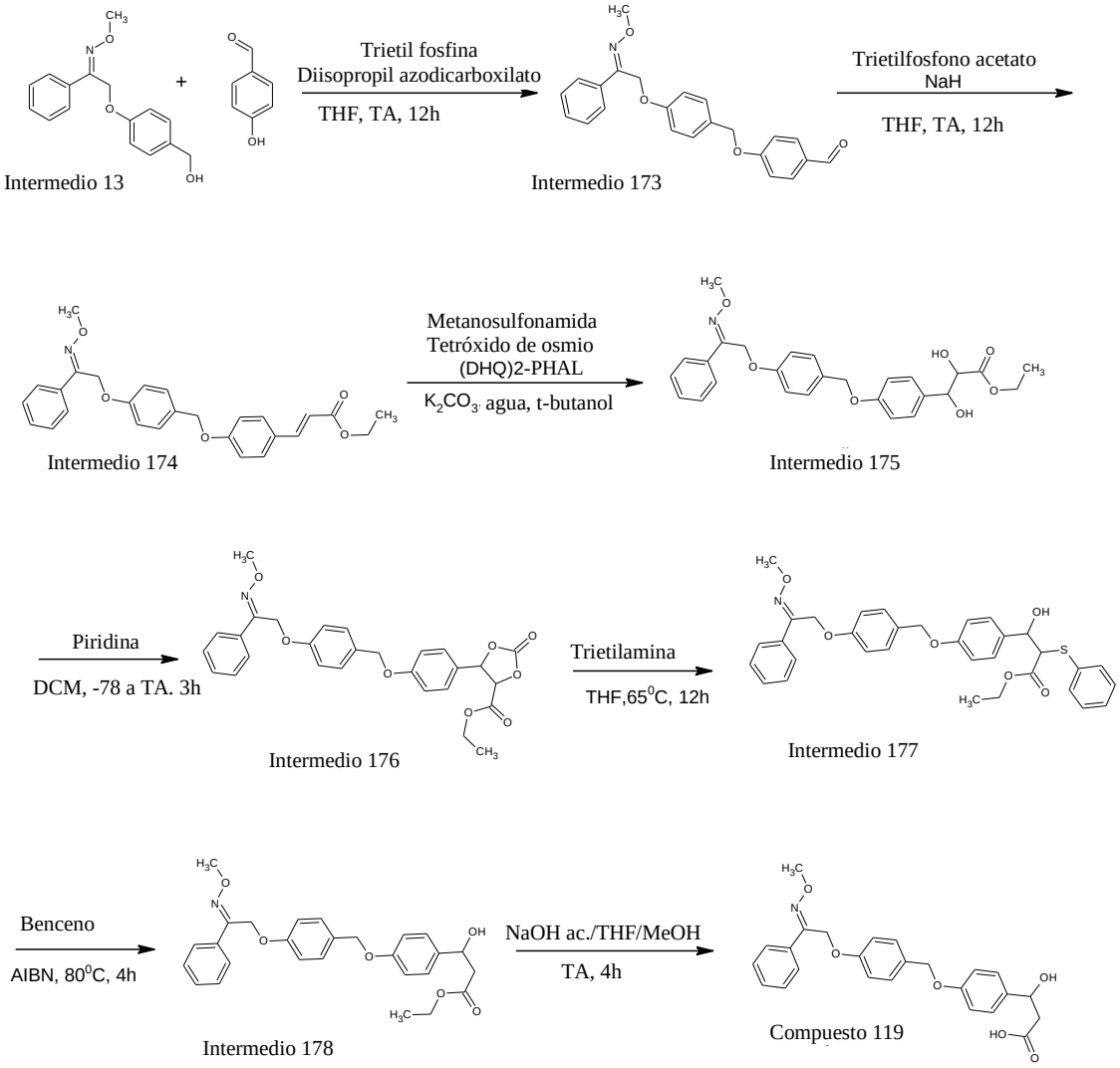
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 4 ml de MeOH. Al solvente agitado se añadió metil3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2- feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-oxopropanoato (0.08 g, 0.178 mmol) y borohidruro sódico (0.008 g, 1.21 mmol) se añadió 0 ºC. Después se agitó a TA por 6 h, después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la masa de reacción se apagó con agua helada y se concentró la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secarse, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente (0.04 g, Rendimiento: 50%) ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.62-7.65(m.2H), 7.32-7.40(m, 5H), 7.23-7.26(d, 2H), 6.90-6.93(m, 4H), 5.36-5.38 (d, 1H) 5.22 (s,2H),4.92(s, 2H), 4.85-4.89(t, 1H), 4.04(s, 3), 3.57(s, 3H), 2.57-2.59(d, 2H)

.

Compuesto 118: Ácido 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi} bencil)oxi]fenil}propanoico

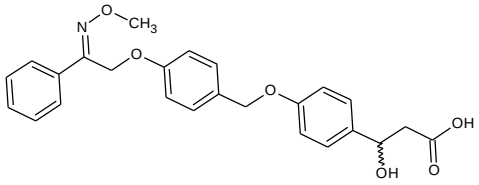
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se cargaron 2 ml de metanol y 2 ml de THF. Al solvente agitado se añadió metil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato (0.04 g, 0.08 mmol) y NaOH se añadió seguido por agua (0.5 ml). Después se agitó a TA por 12 h, después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se evaporó completamente y el producto crudo se lavó con éter, y se diluyó con agua y después se neutralizó con 1N HCl, después se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida para dar el producto como un sólido color blanco. (0.02 g, Rendimiento: 52.6%); Pureza: 45.3% y 43.6%.

Esquema 43



Ejemplo119

Ácido 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (119)



119

El Compuesto **119** se sintetizó a partir deetil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoato siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 43 (0.008 g, Rendimiento: 5.1 %); Pureza: 96.8%.

Producto intermedio 173: 4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] benzaldehído

A una solución agitada de (4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenil)metanol (10 g, 37 mmol) y 4-hidroxibenzaldehído(4.5 g, 37 mmol) en THF (100 ml) se añadió trifenilfosfina (12.2 g, 46.5 mmol) y diisopropil azodicarboxilato (11.2 g, 55 mmol) a 0 ºC , después se agitó a TA por 12 h. La RM se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta un aceite marrón pálido. El producto crudo se purificó por columna (100-200 silica) usando 8% acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (5 g, Rendimiento: 36.2 %). ^{1}H NMR (300MHz, CDCl3): δ 9.81(s, 1H), 7.74-7.77(d, 2H), 7.58-7.61(m, 2H),7.24- 7.29(m, 5 H), 6.97-6.99(d, 2H), 6.85-6.87(d, 2H), 5.13(s, 2H), 4.98(s, 2H), 3.98(s,3H).

Producto intermedio 174: Etil (2*E*)-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} prop-2-enoato

A una suspensión agitada de NaH (0.63 g, 26 mmol) en THF seco (25 ml) a 0 ºC se añadió trietil fosfonoacetato (3.8 g, 16.9 mmol) lentamente y se agitó por 30 min, después se añadió 4-(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}fenoxi)benzaldehído (5 g, 13 mmol) disuelto en THF y se agitó a TA por 12 h. La RM se apagó con 1N HCl enfriado con hielo y se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró (Nota: La hidrolisis ocurrió durante la reacción y el ácido obtenido se hizo éster usando metanol y ácido metanosulfónico) (5 g, Rendimiento: 83.7 %) ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.60(m, 3H), 7.38-7.41(d, 2 H), 7.23-7.29(m, 4 H), 6.83-6.89(m, 4H), 6.21-6.26(d, 1H), 5.13(s, 2 H), 4.92(s, 2H), 3.98(s,3H), 3.7(s,3 H).

Producto intermedio 175: Etil 2, 3-dihidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi} bencil)oxi]fenil}propanoato

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó ferricianida potásica (4.7 g, 14 mmol), carbonato potásico (1.98 g, 14 mmol), $(DHQ)_2$PHAL (0.075 g, 0.09 mmol) y metano sulfonamida (0.45 g, 4.8 mmol) en una mezcla 1:1 de t-butanol y agua y se agitó a TA por 5 min, después se enfrió hasta 0 ºC, después se añadió osmiotetróxido (25 mg disuelto en 0.5 ml de tolueno) seguido por metil (2{Z})-3-{4-[(4-{[(2%{Z})-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi} bencil)oxi]fenil}prop-2-enoato (2 g, 4.8 mmol), después se agitó a TA por 12 h. La masa de reacción se apagó con sulfito sódico y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta a un aceite marrón pálido, el cual se purificó por columna (60-120 silica) usando 40% acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el

compuesto del título como un sólido blanco (1.3 g, Rendimiento: 60.7 %) ^{1}H NMR (300MHz, CDCl3): δ 7.62-7.64(m, 2H), 7.32-7.39(m, 5 H), 7.21-7.24(d, 2H), 6.9-6.91(m, 4H), 5.38-5.40(d, 1H), 5.30-5.33(d, 1 H), 5.22(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.72-4.75(t, 1 H), 4.05-4.08(m, 1 H), 3.99(s,3H), 3.55(s,3 H).

Producto intermedio 176: Etil 5-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-2-oxo-1, 3-dioxolane-4-carboxilato

A una solución agitada de metil 2,3-dihidroxi-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoato (1.3 g, 2.8 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió piridina(1.4 g, 17.7 mmol) a -78 ºC seguido por solución de trifosgeno (0.44 g, 15 mmol) en diclorometano, y se calentó graduallmente hasta la TA, después se agitó a TA por 4 h . La RM se apagó con 1N HCl y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta un aceite incoloro el cual se purificó por columna (60-120 sílice) usando 20% acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. (0.8 g, Rendimiento: 58 %) ^{1}H NMR (300MHz, CDCl3): δ 7.62-7.64(m, 2H), 7.34-7.45(m, 8 H), 7.06-7.09(d, 2H), 6.91-6.94(d, 2H), 5.88-5.91(d, 1H), 5.41-5.44(d, 1 H), 5.23(s, 2H), 5.04(s, 2H), 3.99(s,3H), 3.76(s,3 H).

Producto intermedio 177: etil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-2-(fenilsulfanil)propanoato

A una solución de metil 5-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-2-oxo-1,3-dioxolane-4-carboxilato (0.8 g, 1.6 mmol) en THF se añadió trietilamina (0.32 g, 3.2 mmol) y tiofenol (0.34 g, 3.2 mmol) a 0 ^{0}C bajo argón, después se calentó lentamente hasta la TA , después la agitación continuó a 60 ºC por 12 h. La masa de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un aceite amarillo el cual se purificó adicionalmente por columna (60-120 silica) usando 20% acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo. (0.55 g, Rendimiento: 61 %) ^{1}H NMR (300MHz, DMSO): δ 7.62-7.65(m, 2H), 7.27-7.40(m, 8 H), 7.22-7.24(m, 2H), 7.11-7.14(m, 2H), 6.90-6.93 (d, 4H), 5.21(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.63-4.73(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.89-3.91(d, 1H), 3.59(s,3 H).

Producto intermedio 178: Etil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoato

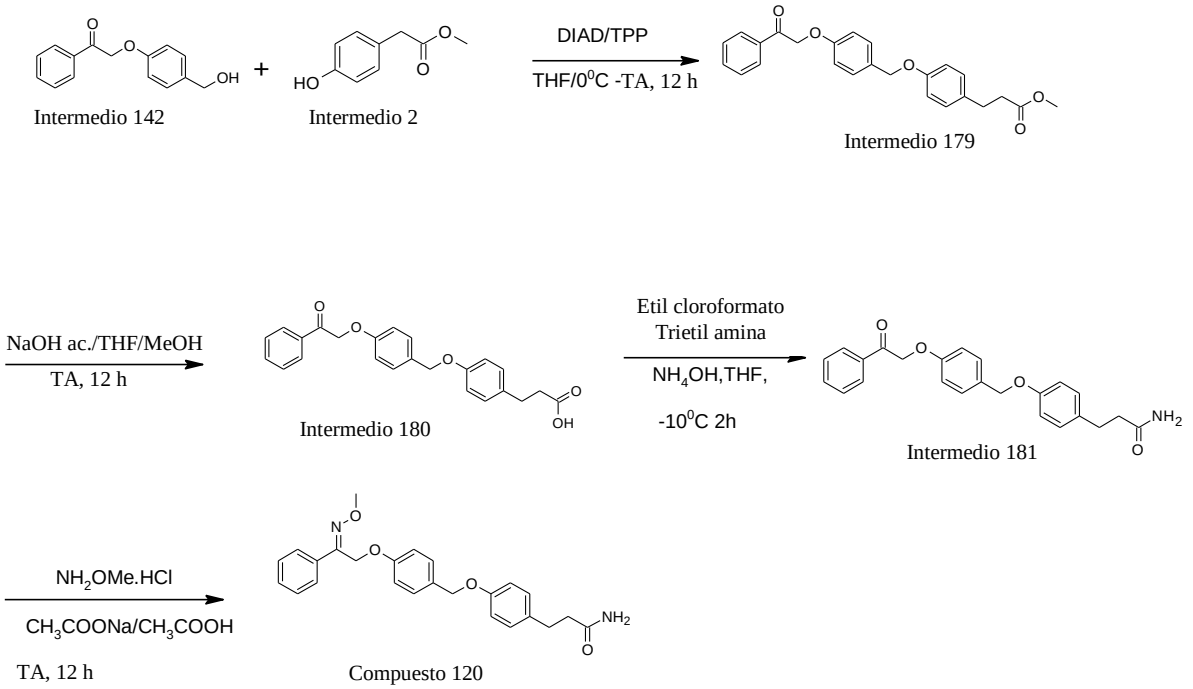
A una solución de metil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-2-(fenilsulfanil)propanoato (0.05 g, 0.09 mmol) en benceno se añadió

AIBN (cantidad catalítica) e hidruro de tributil estaño, la masa resultante se sometió a reflujo a 80 ºC por 4 h. La RM se apagó con agua se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta un aceite amarillo el cual se purificó adicionalmente por TLC preparativa usando 10% acetato de etilo en cloroformo para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (0.015 g, Rendimiento:37.5 %) ^{1}H NMR (300MHz, CDCl3): δ 7.63-7.65(m, 2H), 7.32-740(m, 5 H), 7.23-7.26(d, 2H), 6.9-6.93(m, 4H), 5.37-5.38(d, 1H), 5.22(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.85-4.92(t, 1 H), 3.99(s,3H), 3.57(s,3 H), 3.15-3.17(d, 1H), 2.57-2.59(d, 2H).

Compuesto 119: Ácido 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico

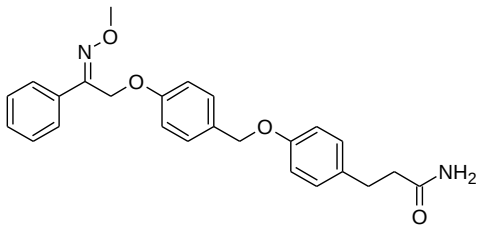
A una solución agitada de metil 3-hidroxi-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}propanoato (0.015 g, 0.0334 mmol) en la mezcla de THF y etanol se añadió NaOH (0.003 g, 0.075 mmol) en 0.5 ml de agua a 0 ºC, después se agitó a TA por 2 h. Después del completamiento de la reacción SM, la masa se concentró al vacío para eliminar los solventes y se diluyó con agua. La porción acuosa se neutralizó con 1N HCl hasta un pH neutral, después se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación al vacío produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.008 g, Rendimiento: 13.70%). Pureza: 96.8%.

Esquema 44



Ejemplo 120

3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanamida (120)



120

El Compuesto **120** se sintetizó a partir de3-(4-{[4-(2-oxo-2-heniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanamida siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 44 (0.02 g, Rendimiento: 19.8 %); Pureza: 91.0%.

Producto intermedio 179: Metil 3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoato

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargó THF seco, a esto se añadieron 2-[4-(hidroximetil) fenoxi]-1-feniletanona (10.5 g, 43 mmol) y metil 3-(4-hidroxifenil) propanoato (10,1 g, 56 mmol), se agitó a 0 ^{0}C por 5 min, después se añadió trifenil fosfina (18.1 g, 39 mmol), se agitó a 0 ^{0}C por 15 min, después se añadió dietilazadicarboxilato (14 g, 69 mmol), esta masa resultante se agitó a TA durante toda la noche, la RM se evaporó para

eliminar el THF, después se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó, se purificó mediante una columna de sílice 100-200 usando éter de petróleo y acetato de etilo (8 g, Rendimiento: 45 %)

Producto intermedio 180: ácido 3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 5 ml de metanol y 5 ml de THF. Al solvente agitado se añadió 4-{[4-(3-metoxi-3-oxopropil) fenoxi] metil} fenil benzoate (1 g, 2.4 mmol) y NaOH se añadió seguido por agua (1 ml). Después se agitó a TA por 12 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se evaporó completamente y el producto crudo se lavó con éter, y se diluyó con agua y después se neutralizó con 1N HCl, después se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se evaporó en un evaporador rotatorio para dar el producto (1 g, Rendimiento: 99 %) MS (ESI, 120 eV): m/z = 389.2 $(M-H)^+$

Producto intermedio 181: 3-(4-{[4-(2-Oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanamida

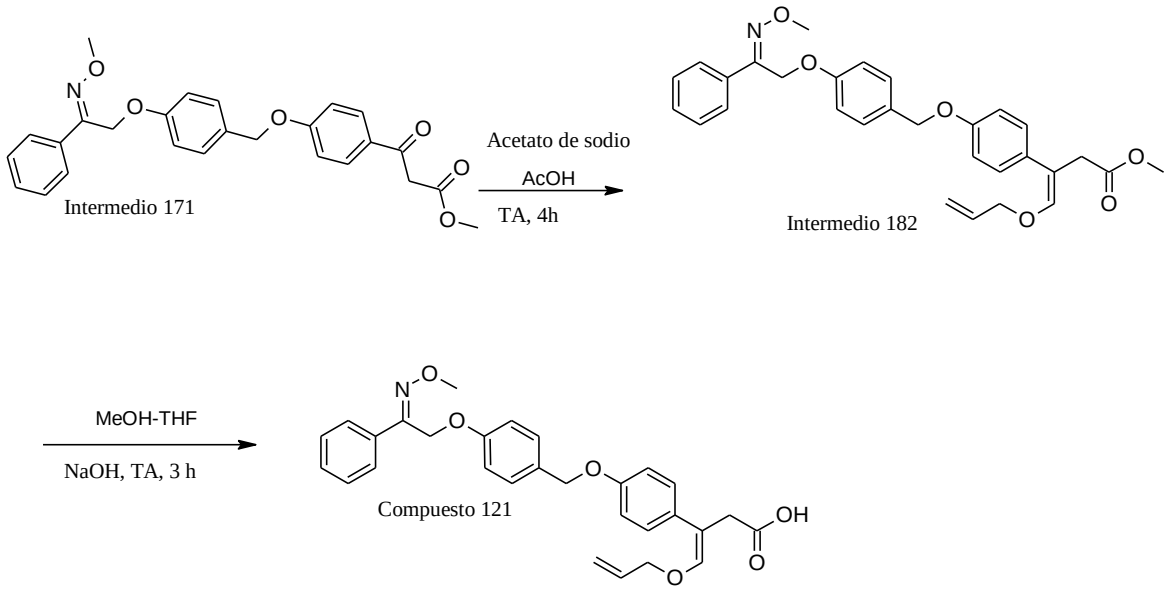
A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 12 ml THF. Al solvente agitado se añadió ácido 3-(4-{[4-(benzoiloxi)bencil]oxi}fenil)propanoico (1 g, 2.4 mmol), etil cloroformoato (0.36 ml, 38 mmol) y tri etil amina (1.4 ml, 10 mmol) se añadió -10 ºC. Después se agitó a la misma temp., 45 min después se añadió NH_4OH, la agitación se continuó a la misma temperatura por 1 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto (1 g , Rendimiento:99 %) . MS (ESI, 120 eV): m/z = 390.2 $(M-H)^+$.

Compuesto 120: 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargaron 15 ml de ácido acético. Al solvente agitado se añadió 3-(4-{[4-(2-oxo-2-feniletoxi) bencil] oxi} fenil) propanamida (1 g, 2.5 mmol) e hidrocloruro de O-metoxilamina (0.32 g, 3.8 mmol) y acetato sódico (0.311 g, 3.8 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a TA por 12 h. Después de completarse la reacción (reacción monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se basificó usando sodio carbonato, después se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida; el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando éter de petróleo y

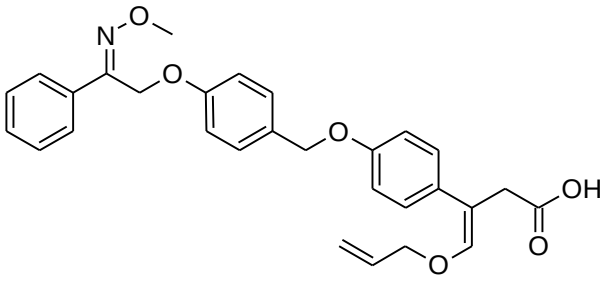
acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco, (0.02 g, Rendimiento: 20 %).

Esquema 45:



Ejemplo 121

Ácido (3*Z*)-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil) oxi]fenil}-3-[(prop-2-en-1-iloxi) imino] propanoico (121)



121

El Compuesto **121** se sintetizó a partir demetil 3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2- fenil etil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-oxopropanoato (1.2 g, 2.74 mmol) y hidrocloruro de O-alilhidroxilamina (0.2 g, 1.8 mmol) mediante el procedimiento descrito en el Esquema 46. (0.09g, Rendimiento: 11 %); Pureza: 57.5% y 29.89%

Producto intermedio182: metil (3*Z*)-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-[(prop-2-en-1-iloxi) imino] propanoato

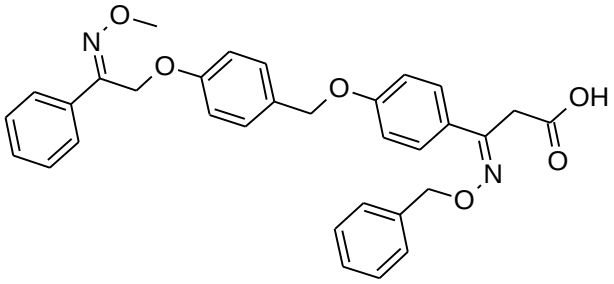
A un matraz de fondo redondo de un cuello de 50 ml cargado con metil 3-{4-[(4-{[(2E, 2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-3-oxopropanoato(1.2 g, 2.74 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió hidrocloruro de O-alilhidroxilamina (0.2 g, 1.8 mmol) seguido por acetato sódico(0.14 g, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno por 2-3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con (3 X 20 ml) de agua, (2 X 20 ml) de $NaHCO_3$ sat. y (1 X 20 ml) de agua sucesivamente. La fase orgánica se lavó finalmente con (1 X 20 ml) de solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un gel amarillo pálido (0.22 g, Rendimiento: 24.32%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.61(m, 4H), 7.23-7.29(m, 5H), 6.83-6.89(m, 4H), 5.92-6.03(m, 1H), 5.13-5.33(m, 5H), 4.9(s, 2H), 4.64-4.70(m, 3H), 3.98(s, 3H), 3.67(s, 3H).

Compuesto 121: Ácido (3*Z*)-3-{4-[(4-{[(2E, 2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-[(prop-2-en-1-iloxi)imino]propanoico

Solución de NaOH 2 N (0.4 ml, 0.796 mmol) se añadió a una solución helada de metil (3E)-3-{4-[(4-{[(2Z)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-3-[(prop-2-en-1-iloxi)imino]propanoato(0.2 g, 0.39 mmol) en mezcla MeOH-THF. La mezcla de reacción se agitó a TA por 12 h. Los excesos de solventes se eliminaron a presión reducida y la masa gomosa resultante se diluyó con agua, neutralizó con 1N HCl y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un sólido (0.09 g, Rendimiento: 46%); Pureza: 57.5% y 29.89%.

Ejemplo 122

Ácido (3E, 3*Z*)-3-[(benciloxi) imino]-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (122)

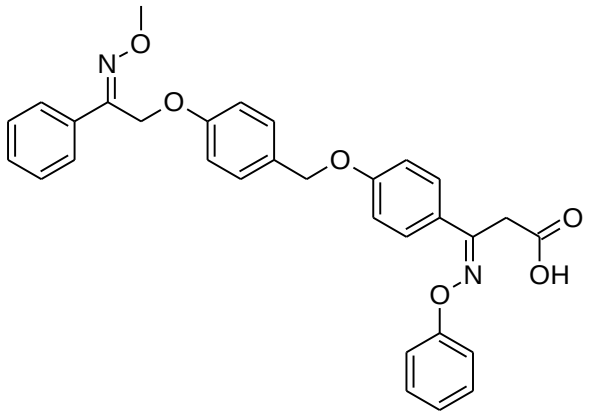


122

El Compuesto **122** se sintetizó a partir de O-bencil hidroxil amina. HCl (0.2 g, 1.25 mmol) y metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-oxopropanoato (1.12 g, 2.5 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 46 (0.26 g, Rendimiento: 23.1 %); Pureza: 38%.

Ejemplo 123

Ácido (3*E, 3Z*)-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-(fenoxiimino) propanoico (123)

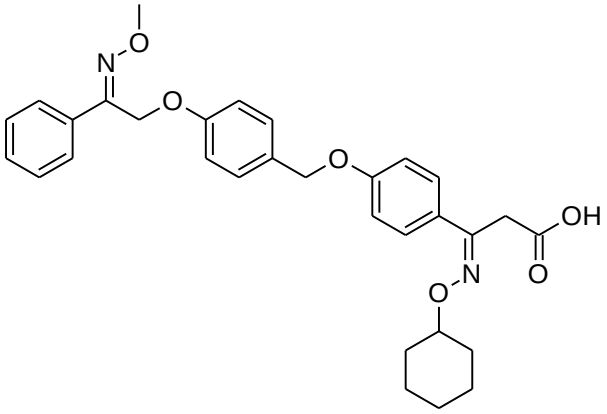


123

El Compuesto **123** se sintetizó a partir de O-fenilhidrocloruro de hidroxilamina (0.12 g, 1.11 mmol) y metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil}-3-oxopropanoato (0.25 g, 0.56 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 46 (0.03 g, Rendimiento: 1.05 %); Pureza: 87.35%.

Ejemplo 124

Ácido (3E, 3*Z*)-3-[(ciclohexiloxi) imino]-3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil] oxi} bencil) oxi] fenil} propanoico (124)



124

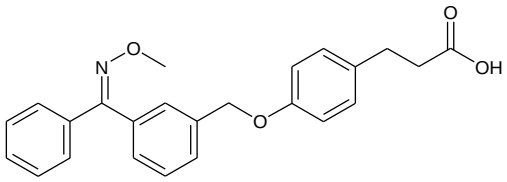
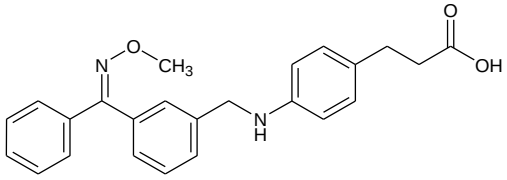
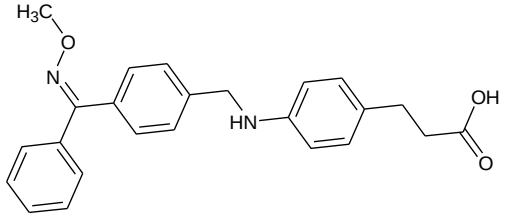
El Compuesto **124** se sintetizó a partir de O-ciclohexilhidrocloruro de hidroxilamina (0.154 g, 1.34 mmol) y metil 3-{4-[(4-{[(2*Z*)-2-(metoxiimino)-2-feniletil]oxi}bencil)oxi]fenil}-3-

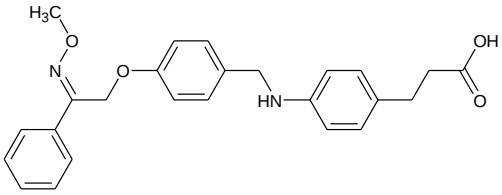
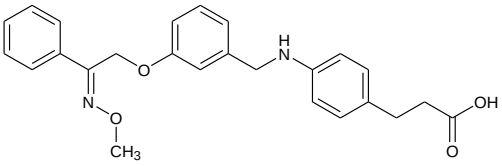
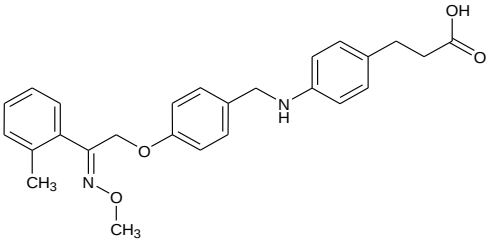
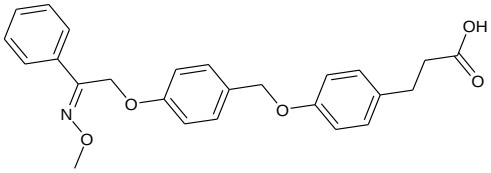
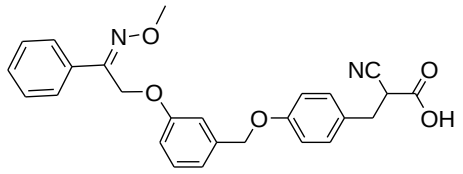
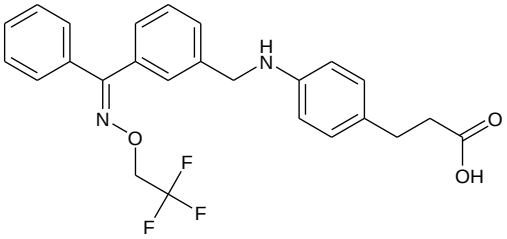
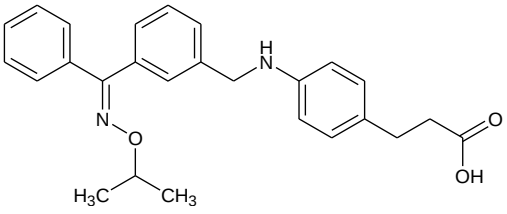
oxopropanoato (0.3 g, 0.67 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 46 (0.07 g, Rendimiento: 19.58 %); Pureza: 86.4% y 9%.

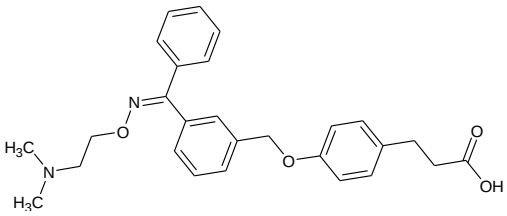
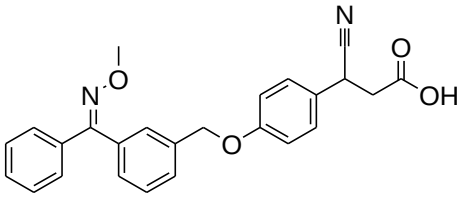
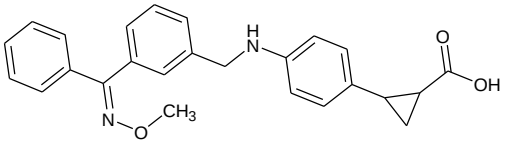
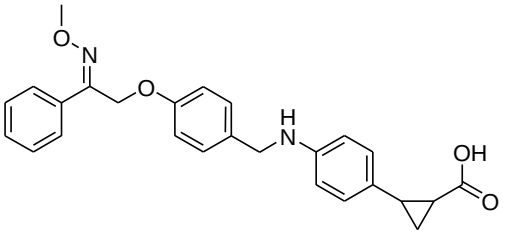
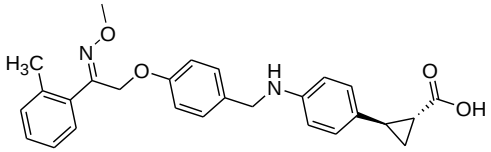
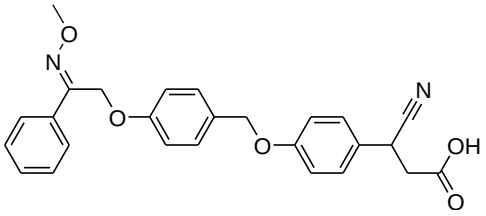
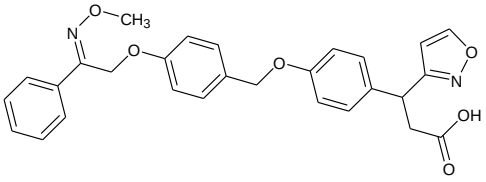
Nota: en los procedimientos experimentales señalados anteriormente en muchos casos el producto fue geométricamente puro lo que significa que solamente se preparó el isómero E o Z. En estos casos esto se declaró en el texto del experimento identificando el material como el isómero E o Z. En estos casos la estructura mostrada es la correcta. En otros casos el material fue una mezcla de isómeros E y Z y y esto se identificó además en el texto del experimento. En estos casos para simplicidad del lector, la estructura mostrada es solamente una de los dos isómeros geométricos (típicamente el isómero Z se muestra) pero un experto pudiera entender a partir del texto del experimento que ambos isómeros están presentes.

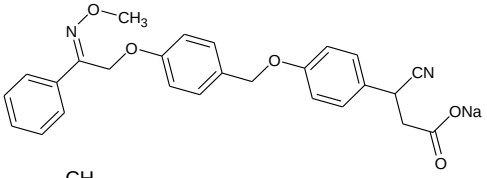
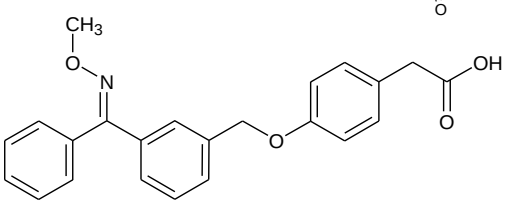
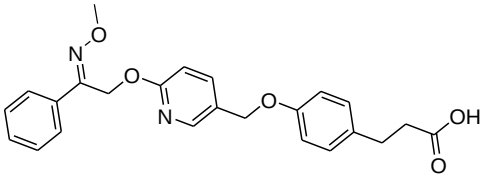
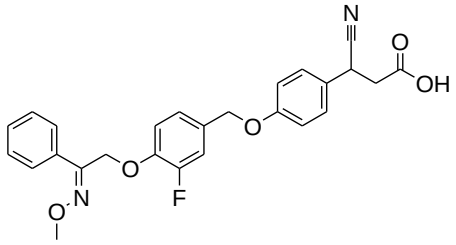
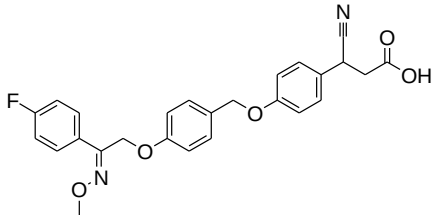
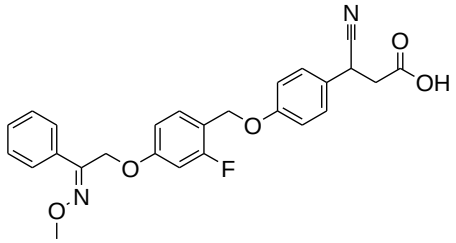
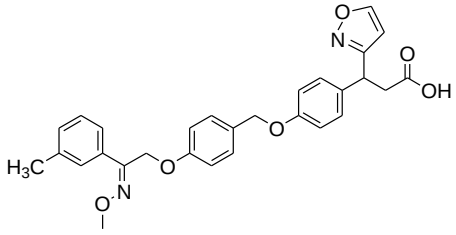
Los compuestos mencionados en la Tabla 1 o un isómero geométrico del mismo se sintetizaron siguiendo los procedimientos mencionados anteriormente o variaciones de estos.

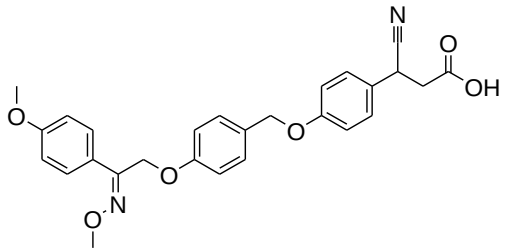
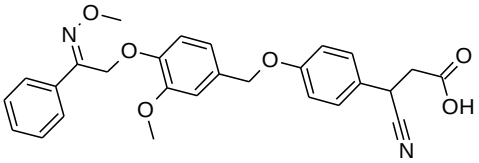
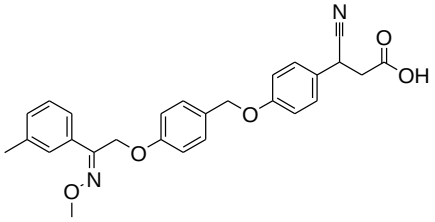
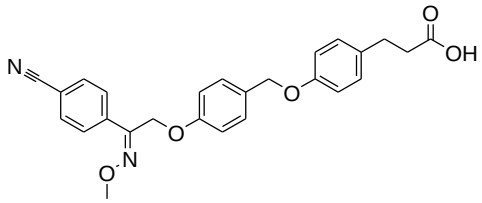
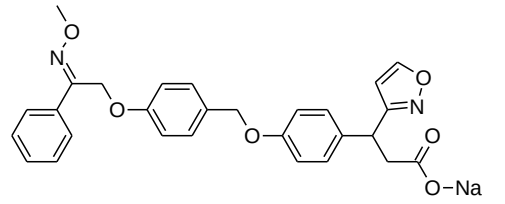
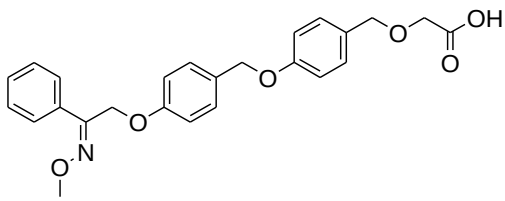
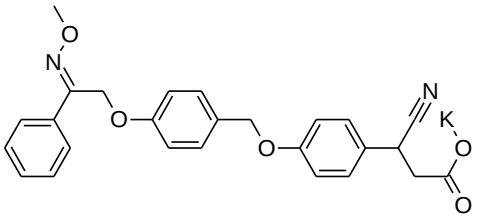
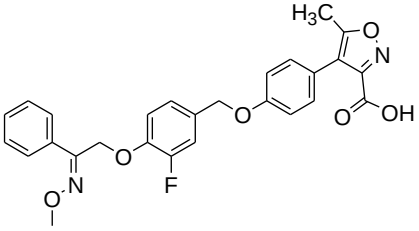
Tabla 1 :

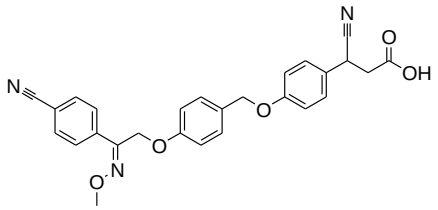
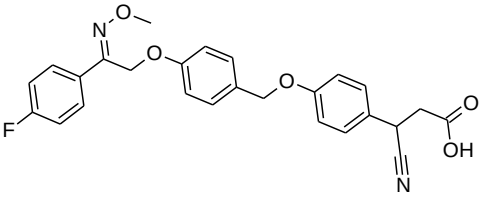
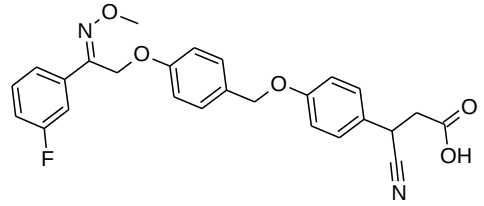
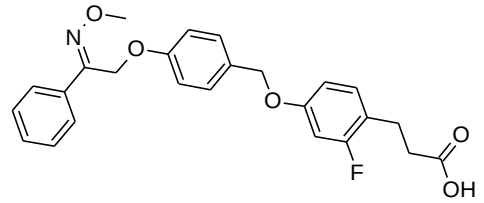
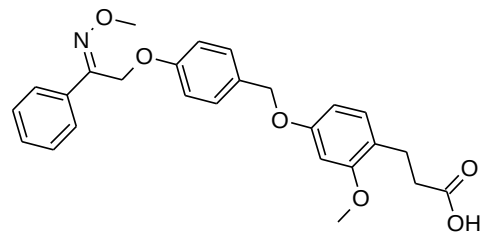
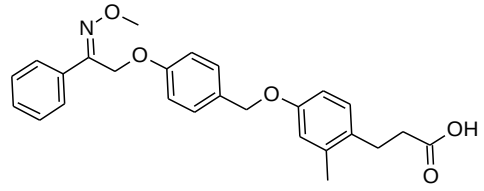
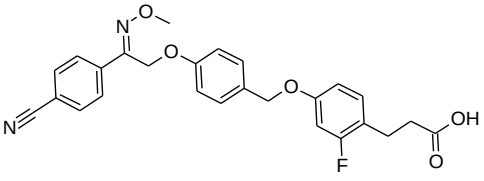
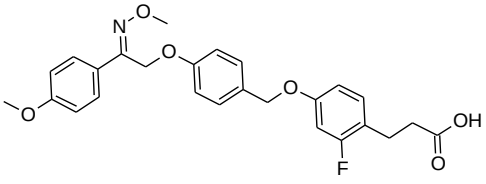
No	Estructura	^{1}H NMR	m/z
1		δ 12.1(s, 1H), 7.45-7.51(m, 4H), 7.36-7.42(m, 3H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.11-7.14(m, 2H), 6.86-6.92(t, 2H), 5.05-5.10(d, 2H), 3.87-3.88(d, 3H), 2.71-2.77(t, 2H), 2.45-2.47(m, 2H).	390.1
2		δ 12.01(s, 1H), 7.30-7.46(m, 7H), 7.21(s, 1H), 7.13-7.16(d, 1H), 6.86-6.89(d, 2H), 6.43-6.48(t, 2H), 6.07-6.09(d, 1H), 4.19-4.26(m, 2H), 3.84-3.86(d, 3H), 2.85-2.89(t, 2H), 2.55-2.60(t, 2H).	389.2
3		δ 7.25-7.44(m, 9H), 6.82-6.87(dd, 2H), 6.43-6.47(dd, 2H), 5.07-5.25(d, 1H), 4.83-4.87(d, 1H), 3.87(s, 3H), 2.65-2.71(t, 2H), 2.59-2.63(t, 2H).	389.2
4		δ 12.02 (s, 1H), 7.61-7.64(2m, 2H), 7.38-7.40(m, 3H), 7.22-7.24(d, 2H), 6.83-6.88(m, 4H), 6.44-6.47(d, 2H), 5.96(s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.11-4.13(d, 2H), 3.98(s, 3H), 2.60-2.65(t, 2H),	417.2

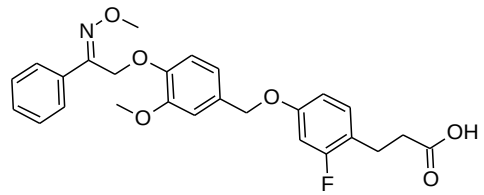
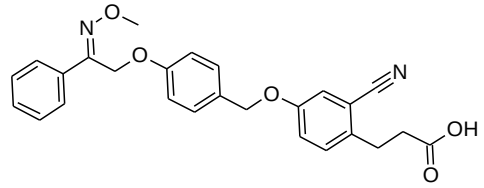
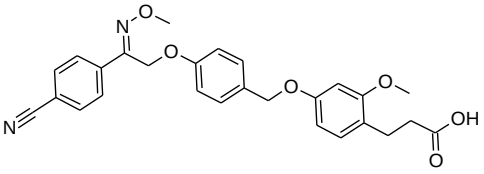
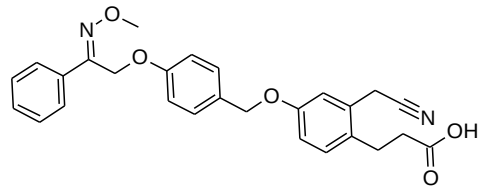
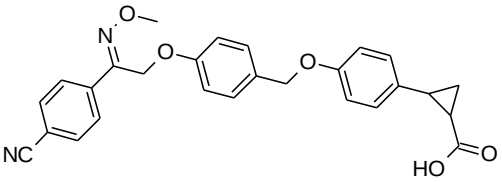
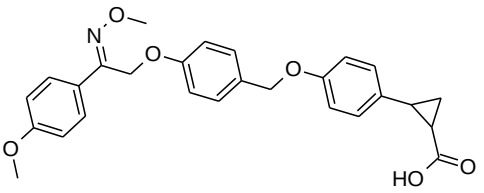
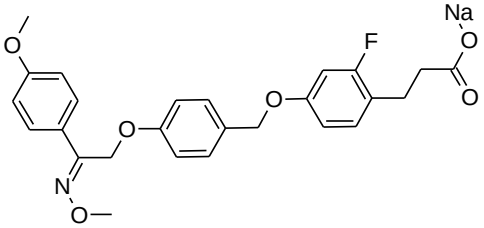
		2.37-2.42(t, 2H).	
5		δ 7.60(s, 2H), 7.39(s, 3H), 7.16-7.21(t, 1H), 6.87-6.93(m, 4H), 6.74-6.77(d, 1H), 6.42-6.44(d, 2H), 5.98(s,1H), 5.18(s, 2H), 4.16(s, 2H), 3.98(s, 3H), 2.57(t, 2H), 2.17(t, 2H).	417.1
6		: δ 7.12-7.27(m, 6H), 6.82-6.85(d, 2H), 6.70-6.73(d, 2H), 6.40-6.42(d, 2H), 5.88(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.09-4.10(d, 2H), 3.93(s, 3H), 2.53-2.59(t, 2H), 2.22(s, 3H), 2.11(t, 2H).	431.2 $(M-H)^+$;
7		δ 12.08(s, 1H) 7.63-7.65(m, 2H), 7.38-7.40(m, 3H), 7.32-7.35(d, 2H), 7.10-7.13(d, 2H), 6.86-6.92(m, 4H), 5.22(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.98(s, 3H), 2.60-2.76(t, 2H), 2.47-2.52(t, 2H).	420.2
8		δ 7.57-7.64(m, 2H), 7.40(s, 3H), 6.99-7.17(m, 3H), 6.58-6.88(m, 5H), 5.16(s, 2H), 3.96-3.99(d, 3H), 3.83-3.84(d, 1H), 3.01-3.11(m, 2H), 2.59-2.65(m, 2H).	445.1
9		δ 7.26-7.52(m, 9H), 6.81-6.83(d, 2H), 6.44-6.46(d, 2H), 5.10(d, 2H), 4.73-4.85(m, 3H), 2.55-2.67(m, 4H).	457.2
10		δ 7.21-7.30(m, 9H), 6.87-6.90(d, 2H), 6.50-6.55(d, 2H), 5.03(d, 2H), 4.37-4.46(m, 3H), 2.73-2.80(m, 4H), 2.50-2.57(m, 2H).	417.2
11		δ 11.00(s, 1H), 7.47-7.52(m, 4H), 7.40-7.41(m, 3H), 7.32-7.35(m, 2H), 7.11-7.18(m, 2H), 6.86-6.92(m, 2H),	447.2

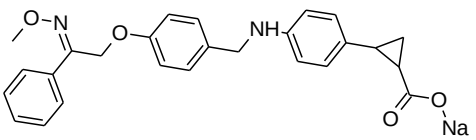
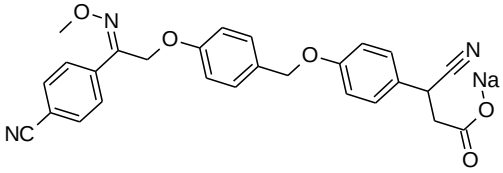
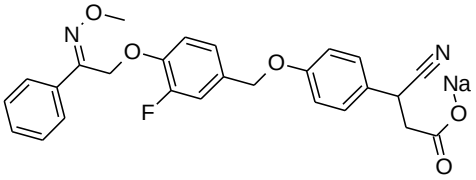
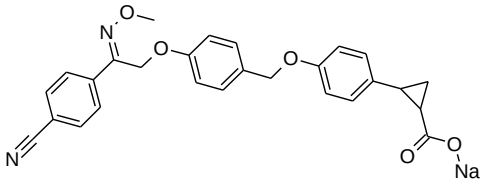
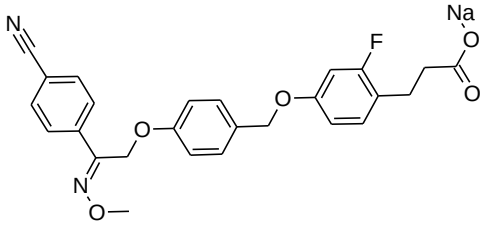
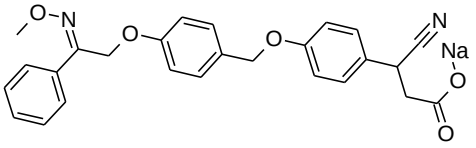
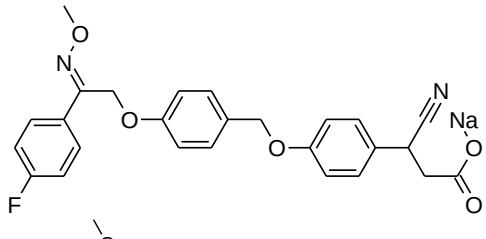
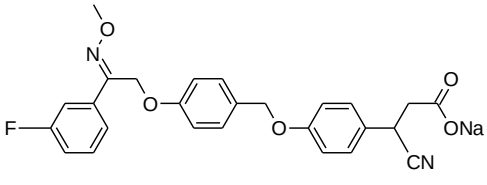
		5.06-5.10(d, 2H), 4.49-4.50(d, 2H), 2.80-2.81(d, 2H), 2.72-2.76(m, 4H), 2.67-2.68(d, 6H).	
12		δ 7.39 – 7.52 (m, 7H), 7.24 – 7.34(m, 4H), 6.94-6.97(t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.09-5.13(d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.25(t, J = 7.2 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.88(d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.44 – 2.51(m, 2H), 2.25 – 2.32(m, 1H).	415.1
13		δ 7.45(s,2H), 7.33-7.38(m, 8H), 7.23-7.28(m, 8H), 6.84-6.86(d, 4H), 6.45-6.49(m, 4H), 4.26(s, 2H), 4.21(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.89(s, 3H), 2.40-2.47(m, 2H), 1.68-1.73(m, 2H), 1.52-1.53(m, 2H), 1.23-1.27(m, 2H).	401.2
14		δ 7.57-7.61(dd, 2H), 7.27-7.29(m, 4H), 7.15-7.18(d, 1H), 6.78-6.87(q, 5H), 6.48(d, 2H), 5.10(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.45(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.25(m, 1H).	429.1
15		δ 7.57-7.61(d, 1H), 7.27-7.29(m, 4H), 7.15-7.18(d, 1H), 6.78-6.87(q, 5H), 6.48(d, 2H), 5.10(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.31 (s, 3H) 1.71(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.25(m, 1H).	443.1
16		δ 7.57-7.60(dd, 2H), 7.22-7.29(m, 7H), 6.83-6.90(m, 4H), 5.13(s, 2H), 4.89(s, 2H), 4.12-4.17(t, 1H), 3.84(s, 3H), 2.94-3.02(dd, 1H), 2.75-2.83(dd, 1H).	445.1
17		δ 8.19(d, 1H), 7.57-7.60(t, 2H), 7.21-7.28(m, 5H), 7.07-7.10(d, 2H), 6.80-6.84(m, 4H), 5.98(d, 1H), 5.11(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.44-4.49(t, 1H), 3.97(s, 3H), 3.22-3.30(q, 1H), 2.84-2.92(q, 1H).	487.1
18		: δ 7.62-7.65(q, 2H), 7.26-7.40(m, 7H), 6.90-6.97(m, 4H), 5.22(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.21-4.26(t, 1H), 3.99(s, 3H), 2.43-2.50(dd, 1H), 2.24-2.31(dd, 1H).	445.1

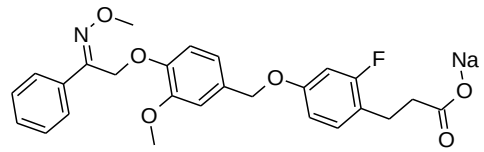
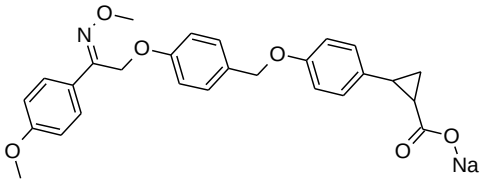
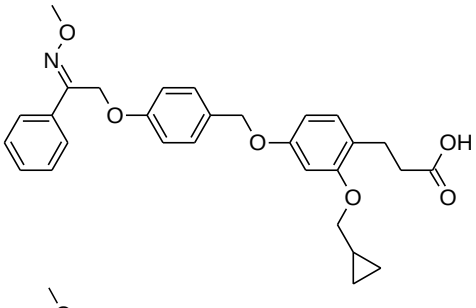
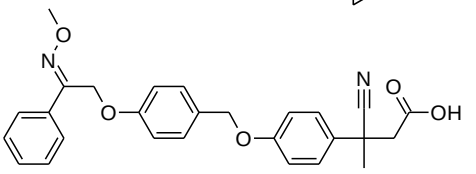
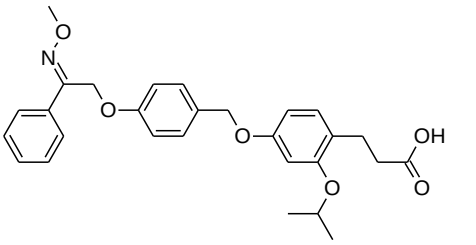
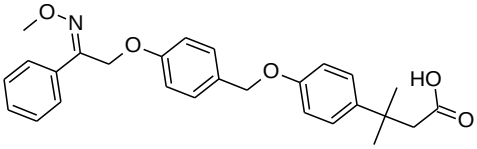
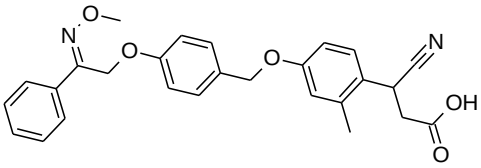
			
19		δ 9.31-9.32(d, 1H), 7.44-7.48(t, 2H), 7.37-7.41(m, 5H), 7.22-7.28(m, 2H), 7.00-7.04(m, 2H), 6.65-6.69(m, 2H), 5.08-5.12(d, 2H), 3.87-3.88(d, 3H), 3.55-3.58(d, 2H)	376.2
20		δ 12.07(s, 1H), 7.34-7.74(d,1H), 7.48-7.50(d, 2H), 7.37-7.41(dd, 1H), 7.28-7.34(m, 3H), 7.12-7.14(d, 2H), 6.84-6.87(d, 2H), 6.29-6.32(d, 1H), 5.16(s, 2H), 4.75(s, 2H), 3.93(s, 3H), 2.73-2.78(2H, t), 2.46-2.51(t, 2H)	421.1
21		δ 7.54-7.61(m, 2H), 7.23-7.28(m, 4H), 6.82-7.04(m, 6H), 5.12 (s, 2H), 4.81-4.91(t, 3H), 4.13-4.17(t, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88(s, 1H), 2.95-3.03(q, 1H), 2.77-2.84(q, 1H)	463.1
22		δ 12.67(s, 1H), 7.64-7.67(q, 2H), 7.35-7.41 (m, 5H), 7.18-7.28(m, 3H), 6.99-7.02 (d, 2H), 5.31(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.35-4.40(q, 1H), 3.99(s, 3H), 2.95-3.04(q, 1H), 2.78-2.86(q, 1H)	463.1
23		δ 12.7(s, 1H), 7.57-7.66(m, 3H), 7.36-7.47(m, 5H), 7.00-7.04(d, 2H), 6.77-6.97(m, 2H), 4.36-4.41(q, 1H), 4.00(s, 3H), 2.96-3.04(q, 1H), 2.79-2.86(q, 1H)	463.1
24		δ 8.67(s, 1H), 7.38-7.46(s, 2H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.15-7.28(m, 4H), 6.85-6.96(m, 4H), 6.43(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.94(s, 2H), 4.45(t, 1H), 3.98(s, 2H), 3.83(s, 1H), 3.39(t,J = 7.2 Hz, 1H), 2.64-2.71(m, 1H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)	501

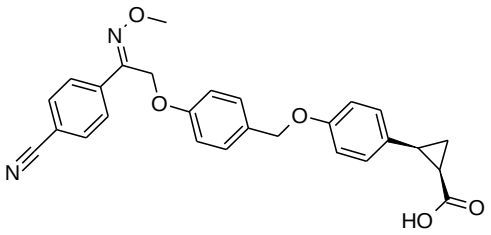
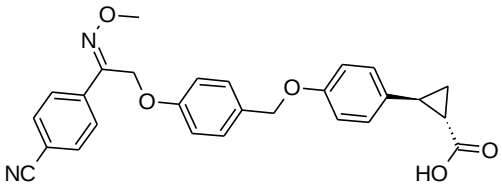
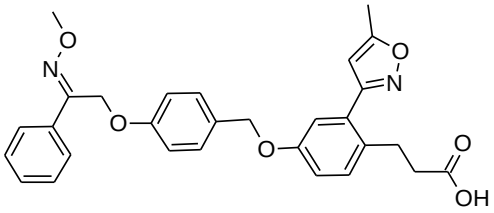
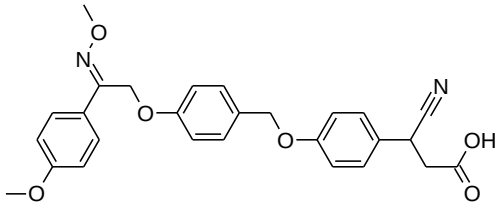
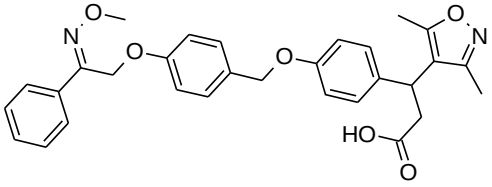
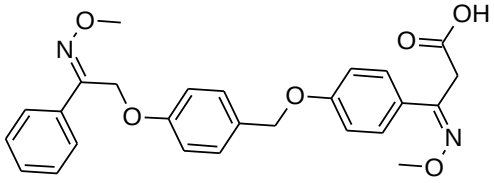
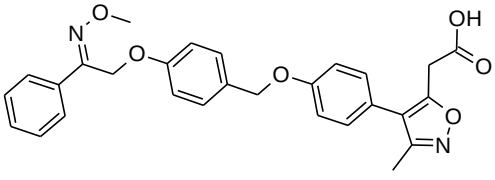
25		δ 7.48(d, 2H), 7.07(d, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.72(d, 4H), 6.66(d, 2H), 4.97(s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.04(s, 2H), 2.59- 2.70(m, 2H)	475
26		δ 7.67-7.68(t, 2H), 7.34-7.48(m, 5H), 6.97-7.03(t, 5H), 5.18(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.35-4.40(t, 1H), 3.97(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.94-3.03(q, 3H), 2.83-2.85(q, 1H)	475.1
27		δ 7.42-7.47(m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.26-7.31(m, 3H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.91-6.97(m, 4H), 5.20(s, 2H), 4.93-4.99(d, 2H), 4.21-4.26(t, 4H), 3.99(s, 3H), 2.43-2.46(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.24-2.29 (q, 1H)	459.1
28		δ 12.08(s, 1H), 7.72-7.93(m, 4H), 7.33-7.35(d, 2H), 7.11-7.13(d, 2H), 6.87-6.95 (q, 4H), 5.27(s, 2H), 4.96-5.00(d, 2H), 3.87-4.04(t, 3H), 2.71-2.76(t, 2H), 2.45-2.50(t, 2H)	443
29		δ 8.67(s, 1H), 7.62-7.65(q, 2H), 7.31-7.40(m, 5H), 7.14-7.17(d, 2H), 6.85-6.92(q, 4H), 6.43(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.94(s, 2H), 4.47-4.52(t, 1H), 3.99(s, 3H), 2.66-2.72(t, 1H), 2.54-2.64 (t, 1H)	487.1
30		sin datos	434.0
31		δ 7.63-7.65(t, 2H), 7.35-7.41 (m, 7H), 6.92-7.00 (dd, 4H), 5.23(s, 2H), 4.96-5.02(d, 2H), 4.00(s, 3H), 2.38 (s, 3H)	445.1
32		δ 7.63-7.65(t, 2H), 7.33-7.41 (m, 5H), 7.27-7.30(d, 2H), 6.91-6.97(t, 4H), 5.23(s, 2H), 4.96-4.99(d, 2H), 4.22-4.27(t, 2H), 4.00(s, 3H), 2.44-2.47(q, 1H), 2.25-2.32(q, 1H)	473.1

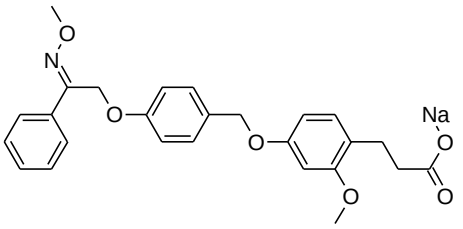
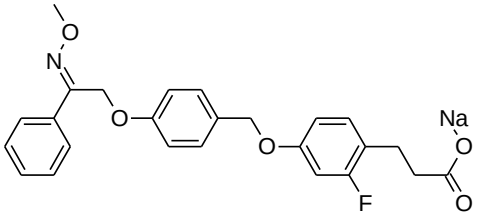
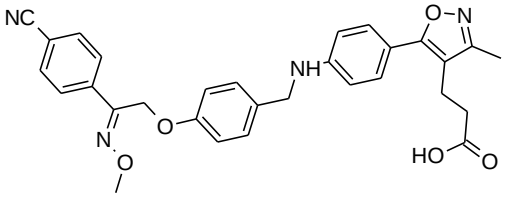
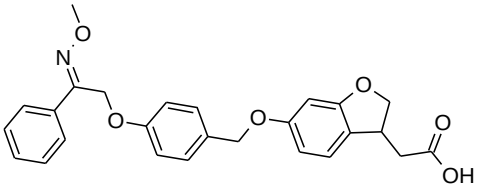
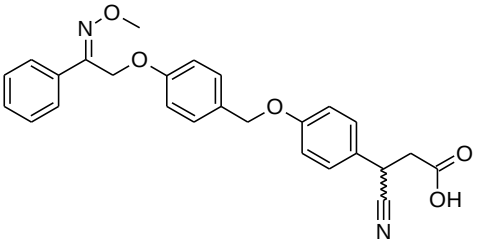
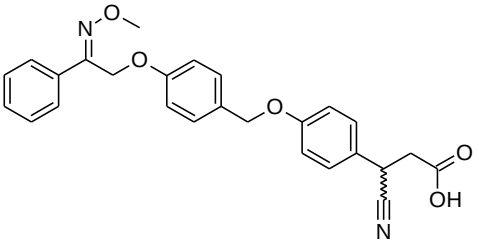
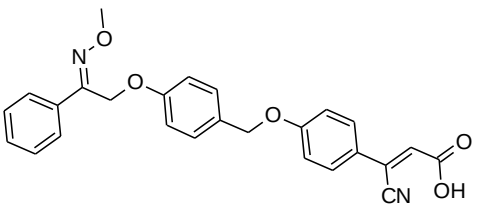
33		δ 7.89-7.99(m, 2H), 7.21-7.83 (m, 2H), 7.34-7.36(d, 4H),6.98-7.01(d, 2H), 6.90-6.93(d, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.00(s, 2H), 4.34-4.39(t, 1H), 4.04(s, 3H), 2.92-3.01(q, 1H), 2.73-2.82(q, 1H)	468.1
34		^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.64(s, 1H), 7.66-7.71(m, 2H), 7.34-7.37(d, 4H), 7.21-7.26(m, 2H), 6.98-7.01(d, 2H), 6.90-6.93(d, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.00(s, 2H), 4.35-4.40(m, 1H), 3.99(s, 3H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.77-2.85(m, 1).	463.1 (M+H)$^+$
35		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.43-7.48(m, 3H), 7.34-7.37 (d, 2H), 7.26-7.29(d, 3H), 6.91-6.97(m, 4H), 5.23(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.43(s, 1H), 2.24-2.31(m, 1H).	463.1 (M+H)$^+$
36		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.17(s, 1H), 7.62-7.66(m, 2H), 7.33-7.41(m, 5H), 7.16-7.22(t, 1H), 6.91-6.94(d, 2H), 6.74-6.85(m, 2H), 5.23(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.00(s, 3H), 2.73-2.78(t, 2H), 2.45-2.47(d, 2H).	438.1 (M+H)$^+$
37		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.05(s, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.33-7.41(m, 5H), 6.99-7.02(d, 1H), 6.91-6.93(d, 2H), 6.56-6.57(d, 1H), 6.47-6.50(dd, 1H), 5.23(s, 2H), 4.96(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.66-2.71(t, 2H), 2.37-2.43(t, 2H)	450.1 ((M+H)$^+$
38		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.58-7.61(q, 2H), 7.23-7.29 (m, 5H), 6.97-7.00(d, 1H), 6.83-6.86(d, 2H), 6.66-6.71 (m, 2H), 5.13(s, 2H), 4.86(s, 2H), 3.98(s, 3H), 2.80-2.85(t, 2H), 2.51-2.56(t, 2H), 2.22(s, 3H)	432.1 (M-H)+
39		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.15(s, 1H), 7.80-7.89(m, 4H), 7.33-7.36(d, 2H), 7.16-7.22(m, 1H), 6.90-6.92(d, 2H), 6.80-6.85(m, 1H), 6.74-6.77(m, 1H), 5.28(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.73-2.78(t, 2H), 2.44-2.47 (d, 2H).	461.1 ((M+H)$^+$
40		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.15(s, 1H), 7.57-7.60(d, 2H), 7.33-7.36(d, 2H), 7.16-7.22(t, 1H), 6.91-6.96(t, 4H), 6.80-6.85(m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 5.19(s, 2H), 4.98(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.73-2.78(t, 2H),	468.1 ((M+H)$^+$

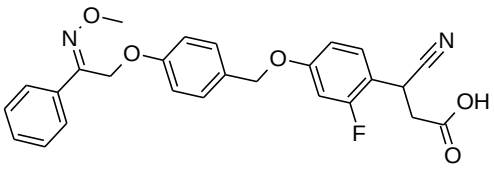
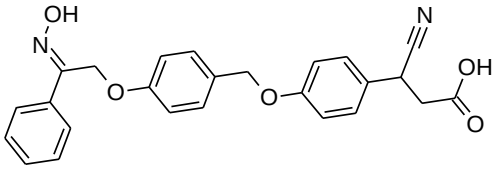
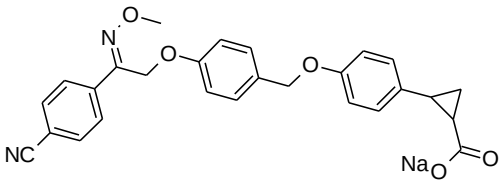
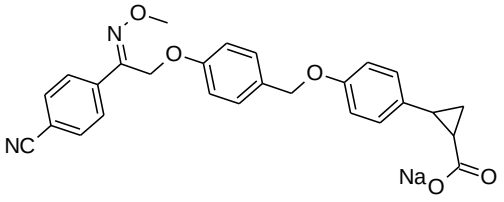
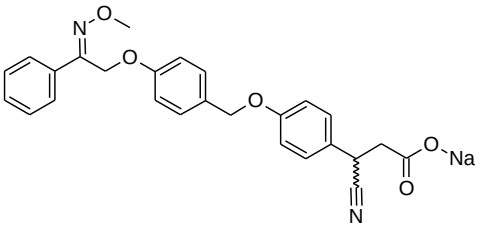
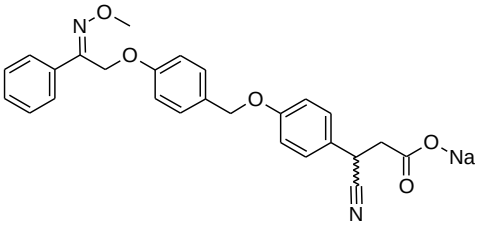
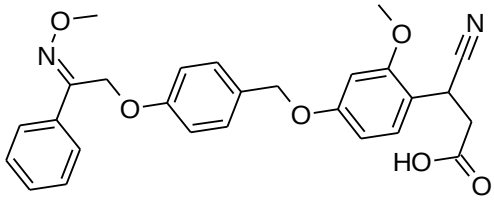
		2.44-2.47(d, 2H).	
41		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.67-7.68(d, 2H), 7.41(s, 3H), 7.16-7.22(t, 1H), 6.96-7.02(m, 3H), 6.73-6.83(m, 2H), 5.18(s, 2H), 4.96(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.70-2.73(d, 2H), 2.32-2.37(t, 2H).	466.1 (M-H)+
42		sin datos	443.1 (M-H)+
43		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.05(s, 1H), 7.80-7.89(q, 4H), 7.34-7.37(d, 2H), 7.00-7.02(d, 1H), 6.90-6.92(d, 2H), 6.57(d, 1H), 6.46-6.50 (m, 1H), 5.28(s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.66-2.71(t, 2H), 2.38-2.43(t, 2H).	473.1 (M-H)+
44		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.20 (s, 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.34-7.41(m, 5H), 7.15-7.18(d, 1H), 6.99(s, 1H), 6.91-6.99(m, 3H), 5.23(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.01(s, 2H), 4.00(s, 3H), 2.74-2.79(m, 2H), 3.35(m, 2H).	459.2 $(M+H)^+$
45		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.80-7.89(m, 4H), 7.32-7.35 (d, 2H), 7.05-7.08(d, 2H), 6.87-6.91(m, 4H), 5.27(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.27-2.35(m, 1H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.23-1.41(m, 2H).	455.1 (M-H)+
46		sin datos	462.1 $(M+H)^+$
47		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.57-7.60(d, 2H), 7.32-7.35 (d, 2H), 7.13-7.19(t, 1H), 6.90-6.96(t, 4H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.68-6.73(m, 1H), 5.19(s, 2H), 4.96(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.61-2.66(t, 2H), 1.99-2.04(t, 2H).	468.1 (M+H)+
48		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.65(m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.21-7.24(d, 2H), 6.83-6.86(d, 2H), 6.70-6.72 (d, 2H), 6.42-6.45(d, 2H), 5.88-	431.3 $(M+H)^+$

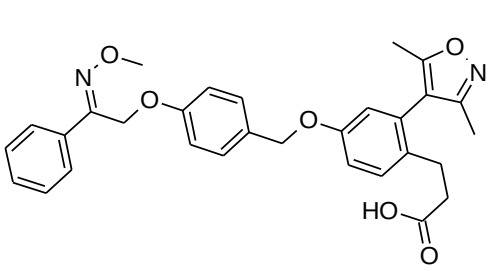
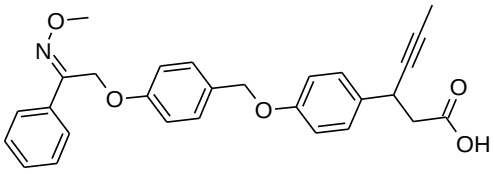
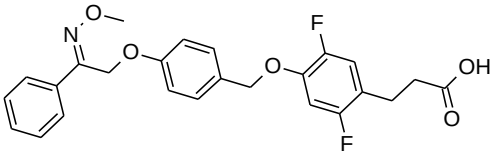
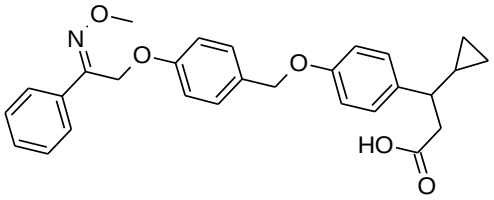
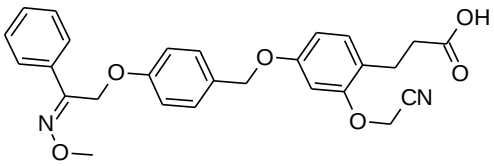
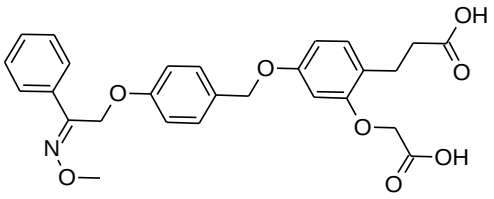
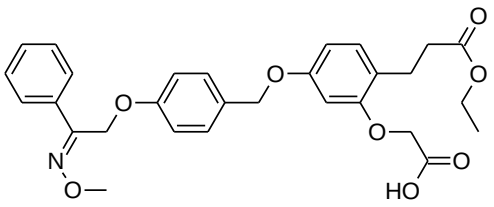
		5.92(t, 1H), 5.18(s, 2H), 4.11-4.13(d, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.86-1.92(m, 1H), 1.24-1.32(m, 1H), 1.04-1.07(m, 1H), 0.90-0.95(m, 1H)	
49		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.65-7.68(d, 2H), 7.48-7.55(t, 2H), 7.13-7.16(d, 2H), 7.07-7.09(d, 2H), 6.72-6.79(t, 4H), 5.06(S, 2H), 4.71(s, 2H), 4.10(s, 1H), 3.98(s, 3H), 2.66-2.78(m, 2H)	468.1 ((M+H)$^+$
50		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.64-7.67(m, 2H), 7.40-7.42 (m, 3H), 7.16-7.30(m, 5H), 6.95-6.98(d, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.96-5.04(m, 2H), 4.22-4.26(m, 1H), 3.99(s, 3H), 2.42-2.45(m, 1H), 2.23-2.30(m, 1H).	461.1 (M-H)+
51		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.80-7.89(m, 4H), 7.32-7.35 (d, 2H), 7.04-7.07(d, 2H), 6.86-6.91(t, 4H), 5.27(s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.28-2.33(m, 2H), 1.65-1.71(m, 1H), 1.32-1.38(m, 1H).	455.1 (M-H)+
52		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.80-7.89(m, 4H), 7.33-7.35 (d, 2H), 7.14-7.20(t, 1H), 6.89-6.92(d, 2H), 6.68-6.78 (m, 2H), 5.27(s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.04-2.09(m, 2H).	461.1 (M-H)+
53		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.56-7.58(d, 2H), 7.41-7.43 (d, 3H), 7.34-7.37(d, 2H), 7.26-7.29(d, 2H), 6.94-6.97(d, 4H), 4.99(s, 2H), 4.95(s, 2H), 4.21-4.25(t, 1H), 3.84(s, 3H), 2.40-2.46(m, 1H), 2.23-2.28(m, 1H).	445.1 (M+H)$^+$
54		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.66-7.71(m, 2H), 7.34-7.37(d, 4H), 7.21-7.26(t, 2H), 6.98-7.01(d, 2H), 6.90-6.93(d, 2H), 5.23(s, 2H), 5.00(s, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 3.99(s, 3H), 2.95-2.98(m, 1H), 2.77-2.85(m, 1H).	463.1 (M+H)$^+$
55		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.43-7.48(m, 3H), 7.34-7.37(d, 2H), 7.26-7.29(d, 3H), 6.91-6.97(m, 4H), 5.23(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.24-4.27(d, 1H), 4.01(s, 3H), 2.43(s, 1H), 2.24-2.31(m, 1H).	463.1 (M+H)$^+$

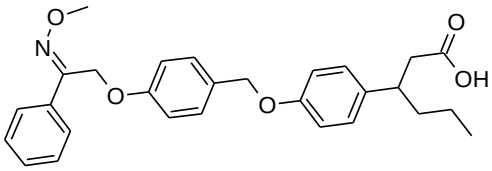
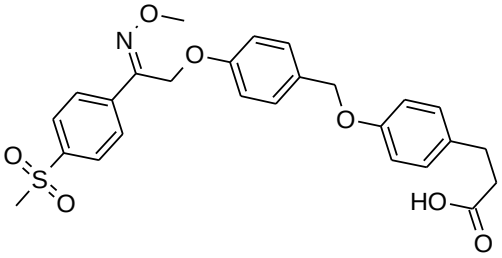
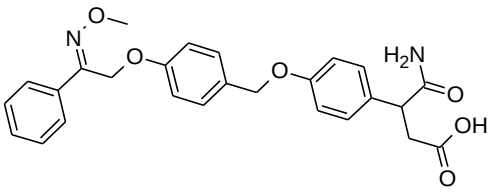
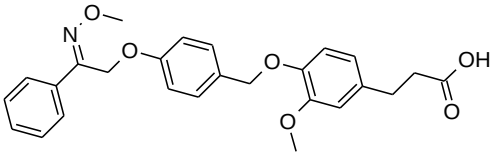
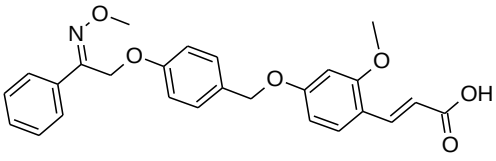
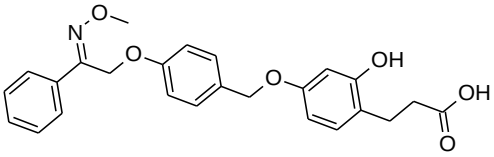
56		sin datos	468.1 (M+H)$^+$
57		sin datos	462.1 (M+H)$^+$
58		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.03(s, 1H), 7.62-7.65(m, 2H), 7.39-7.41(m, 3H), 7.32-7.35(d, 2H), 6.99-7.02(d, 1H), 6.90-6.93(d, 2H), 6.53-6.54(d, 1H), 6.45-6.48(d, 1H), 5.23(s, 2H), 4.94(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.80-3.82 (d, 2H), 2.68-2.73(t, 2H), 2.42-2.47(t, 2H), 1.25(m, 1H), 0.52-0.58(m, 2H), 0.32-0.34(m, 2H)	490.2 (M+H)$^+$
59		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.63-7.65(m, 2H), 7.34-7.41 (m, 7H), 6.91-6.98(m, 4H), 5.23(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.63-2.65 (s, 2H), 1.65(s, 3H).	459.2 (M+H)$^+$
60		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.01(s, 1H), 7.62-7.65(m, 2H), 7.33-7.41(m, 6H), 6.98-7.01(d, 1H), 6.90-6.93(d, 2H), 6.55-6.56(d, 1H), 6.43-6.47(m, 1H), 5.23(s, 2H), 4.95(s, 2H), 4.54-4.62(m, 1H), 4.00(s, 3H), 2.64-2.69(t, 2H), 2.38-2.43(t, 2H), 1.23-1.25(d, 6H).	478.2 (M+H)$^+$
61		sin datos	447.2 (M-H)$^+$
62		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.67(s, 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.31-7.41(m, 6H), 6.86-6.94(m, 4H), 5.23(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.37-4.42(m, 1H), 4.00(s, 3H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.78-2.86(m, 1H), 2.32(s, 3H)	457.1 (M-H)$^+$

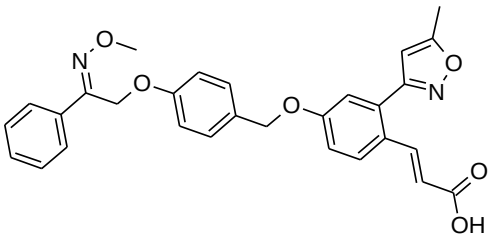
63		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.11(br s, 1H), 7.80-7.89 (m, 4H), 7.32-7.35(d, 2H), 7.05-7.08(d, 2H), 6.87-6.91 (m, 4H), 5.27(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.03(s, 3H), 2.27-2.35(m, 1H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.33-1.39(m, 1H)	455.1 $(M-H)^+$
64		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.22(br s, 1H), 7.72-7.89(m, 4H), 7.32-7.35(d, 2H), 7.05-7.08(d, 2H), 6.87-6.91(m, 4H), 5.27(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.03(s, 3H) 2.29-2.35(m, 1H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.33-1.39(m, 1H), 1.24-1.29(m, 1H)	455.1 $(M-H)^+$
65		1H (300 MHz,CDCl3): δ 8.02(s,1H),7.57-7.60 (t, 2H),7.27-7.29(m, 2H), 7.22-7.25(m,3H), 6.96 (br,1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.05(s,1H), 5.12 (s,2H), 4.86(s, 2H), 3.98 (s,3H) 2.98(t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.38(s, 3H).	501 $(M+H)^+$
66		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.48(d, 2H), 7.07(d, 2H), 7.01(m, 2H), 6.72(d, 4H), 6.66(d, 2H), 4.97(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.12-4.17(m, 1H) 3.87(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.04(s, 2H), 2.59-2.70 (m, 2H)	475.1 $(M+H)^+$
67		sin datos	515.1 $(M+H)^+$
68		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.63-7.65(m, 2H), 7.58(d, 2H), 7.34-7.41(m, 5H), 6.91-6.94(m, 4H), 5.22(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.26(s, 2H)	463.1 $(M+H)^+$
69		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.88(s, 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.37-7.41(m, 5H), 7.28-7.31(d, 2H), 7.07-7.10(d, 2H), 6.93-6.95(d, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.77(s, 2H), 2.22(s, 3H)	487.1 $(M+H)^+$

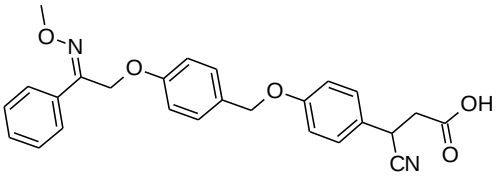
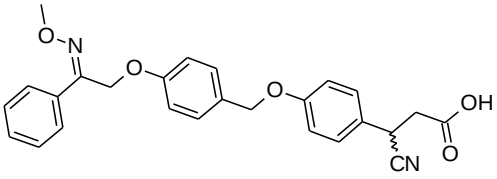
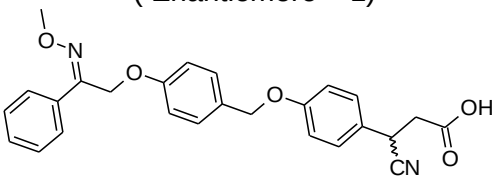
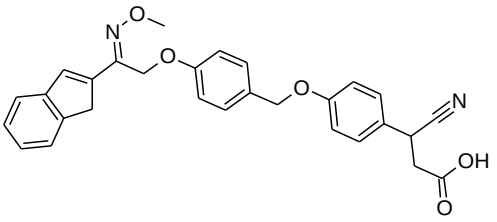
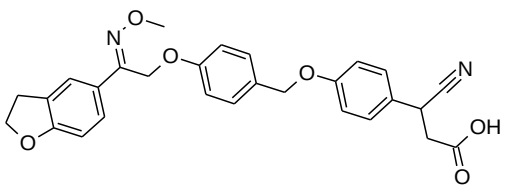
70		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.64-7.65(d, 2H), 7.33-7.40(m, 5H), 6.90-7.00(m, 3H), 6.43-6.52(m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.72(s, 3H), 2.58-2.63(t, 2H), 2.00-2.05(t, 2H)	448.1 $(M-H)^+$
71		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.64(m, 2H), 7.33-7.40(m, 5H), 7.14-7.19(t, 1H), 6.91-6.93(d, 2H), 6.69-6.78(m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.95(s, 2H) 3.99(s, 3H), 2.63-2.68(t, 2H), 2.04-2.09(t, 2H)	436.1 $(M-H)^+$
72		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.27(s, 1H), 7.80-7.89(q, 4H), 7.37-7.40(d, 2H), 7.26-7.29(d, 2H), 6.86-6.89(d, 2H), 6.74-6.78(t, 1H), 6.66-6.69(d, 2H), 5.24(s, 2H), 4.23-4.25(d, 2H), 4.03-4.06(d, 3H), 2.72-2.77(t, 2H), 2.40-2.45(t, 2H), 2.20(s, 3H)	525.2 $(M+H)^+$
73		1H (300MHz,CDCl3): δ 7.59 (s,1H),7.20-7.29 (m,6H), 6.97-6.70 (d,1H), 6.83-6.86 (d,2H),6.39-6.42 (d, 2H),5.13(s,2H),4.85(s, 2H),4.66-4.72(t,1H), 4.20-4.22(t,1H), 3.99 (s, 3H),3.74(s,1H),2.70-2.76(d,1H),2.50-2.59 (m,1H).	446.1 $(M-H)^+$
74		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.65(t, 2H), 7.33-7.40 (m, 7H), 6.98-7.01(d, 2H), 6.90-6.94(d, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.35-4.39(t, 1H), 3.98(s, 3H), 2.94-3.03 (dd, 1H), 2.77-2.85(dd, 1H)	-
75		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.63-7.65(t, 2H), 7.26-7.40 (m, 7H), 6.90-6.97(m, 4H), 5.22(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.21-4.26(t, 1H), 3.99(s, 3H), 2.45-2.53(dd, 1H), 2.24-2.31(dd, 1H)	445.2 $(M+H)^+$
76		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.66(q, 2H), 7.51-7.55 (d, 2H), 7.37-7.41(m, 4H), 7.34(s, 1H), 7.02-7.05(d, 2H),6.94-6.96(d, 2H), 6.91(s, 1H), 5.23(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.99(s, 3H)	443.2 $(M+H)^+$

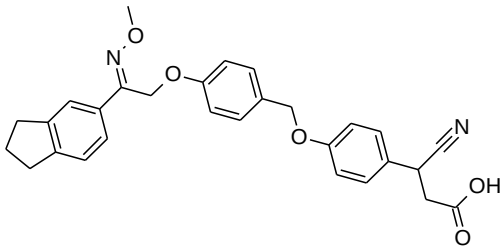
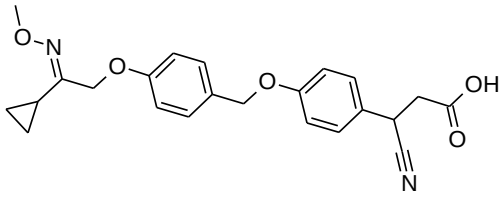
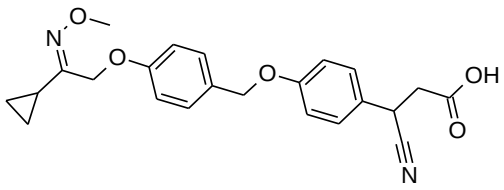
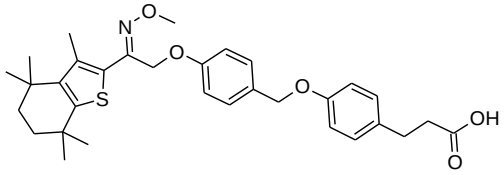
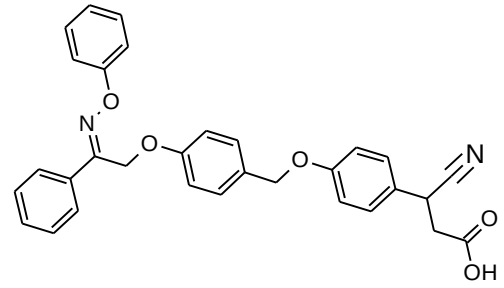
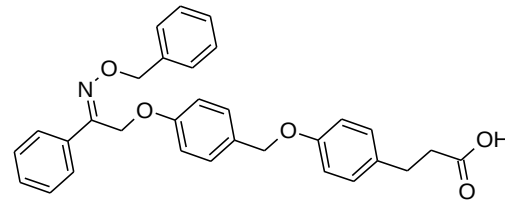
77		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.57-7.60(m, 2H), 7.18-7.29 (m, 6H), 6.83-6.86(d, 2H), 6.61-6.72(m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.88(s, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.98(s, 3H), 2.92-3.01(m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H)	463.2 $(M-H)^+$
78		1H (300 MHz, DMSO-d6): 12.65(s,1H),11.90(s,1H),7.66-7.63 (t, 2H), 7.38 - 7.33 (t, 7H), 7.01-6.93 (q,4H), 5.25 (s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.39-4.34 (q, 1H), 3.02-2.94(q, 1H), 2.84-2.77(q, 1H)	429.0 $(M-H)^+$
79		sin datos	455.1 $(M-H)^+$
80		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.80-7.89(q, 4H), 7.31-7.35 (d, 2H), 6.88-6.93(m, 4H), 6.81-6.84(d, 2H), 5.27(s, 2H), 4.94(s, 2H), 4.04(s, 3H), 1.92-1.98(m, 1H), 1.29-1.35(m, 2H), 1.05-1.10(m, 1H)	455.1 $(M-H)^+$
81		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.63-7.66(m, 2H), 7.33-7.41(m, 5H), 7.26-7.15(d, 2H), 6.91-6.97(m, 2H), 5.21(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.21-4.26(t, 1H), 4.0(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.23-2.30(m, 1H)	445.2 $(M+H)^+$
82		sin datos	$(M-H)^+$
83		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.57-7.6 (m, 2H), 7.20-7.29(m, 6H), 6.84-6.86(d, 2H), 6.45-6.47(d, 2H), 5.13(s, 2H), 4.87(s, 2H), 4.37-4.39(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.74(s, 3H), 2.85(m, 2H)	473.1 $(M-H)^+$

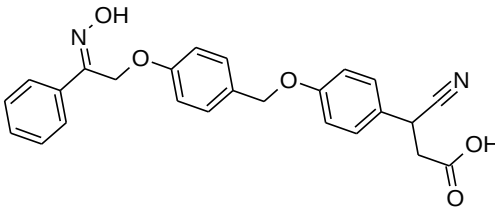
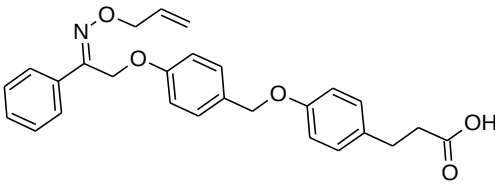
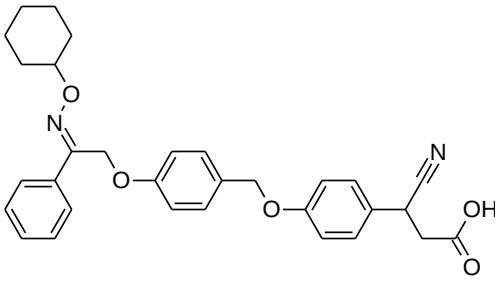
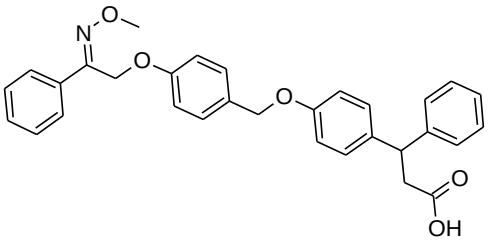
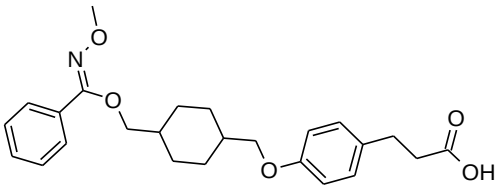
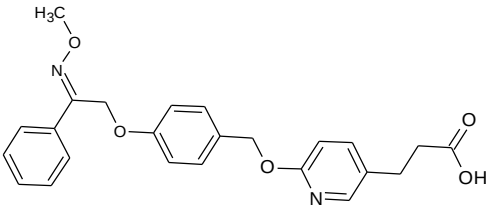
84		1H (300 MHz, CDCl3): δ 8.02-8.04(m, 1H), 7.58-7.61(m, 1H), 7.25-7.29(m, 3H), 7.14-7.25(m, 3H), 6.83-6.90(m, 3H), 6.58-6.59(m, 1H), 5.13(s, 2H(, 4.88(s, 2H), 3.98(s, 3H), 2.59-2.63(t, 2H), 2.32-2.37(t, 2H), 2.16(s, 3H), 2.00(s, 3H)	513.2 $(M-H)^+$
85		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.56-7.59(m, 2H), 7.18-7.27(m, 7H), 6.78-6.83(m, 4H), 5.11(s, 2H), 4.82(s, 2H), 3.97(s, 4H), 2.55-2.72(m, 2H), 1.71(s, 3H)	456.1 $(M-H)^+$
86		(300 MHz,DMSO-d6): δ 7.64-7.65(d, 2H) 7.34-, 7.41(m, 5H), 7.06-7.19(m, 2H), 6.92-6.95(m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.99(s, 3H) 2.65-2.67(t, 2H), 2.18-2.23(t, 2H)	454.1 $(M-H)^+$
87		1H (300 MHz,DMSO-d6): δ 11.93(s, 1H), 7.57-7.65(m, 2H), 7.26-7.40(m, 5H), 7.06-7.16(m, 2H), 6.80-6.93(m, 4H), 5.22(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.99(s, 3H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.14-2.26(m, 1H), 0.93-0.96(m, 1H), 0.43-0.49(m, 1H), 0.09-0.31(m, 2H), 0.05-0.08(m, 1H)	460.2 $(M+H)^+$
88		sin datos	475.2 $(M+H)^+$
89		1H (300 MHz,MeOD): 7.54-7.56(t, 2H), 7.20-7.26(m, 5H), 6.95-6.81(m, 1H), 6.78-6.81(m, 2h), 6.34-6.46(m, 2H), 5.15(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.37(d, 2H), 3.22-3.23(t, 3H), 2.79-2.84(t, 2H), 2.30-2.35(t, 2H)	493.2 $(M+H)^+$
90		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.52-7.59(m, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.09-7.19(m, 2H), 6.80-6.89(m, 1H), 6.72-6.77(m, 2H), 6.14-6.31(m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.38(s, 2H), 4.02-4.07(q, 2H), 3.95(s, 3H), 2.75(br, 2H), 2.43(br, 2H), 1.04-1.12(q, 3H)	522.2 $(M+H)^+$

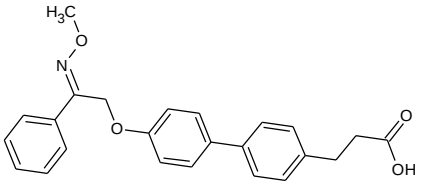
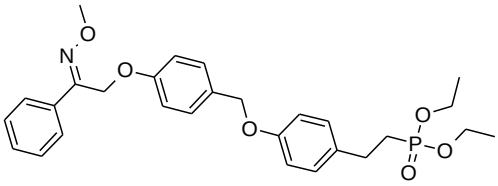
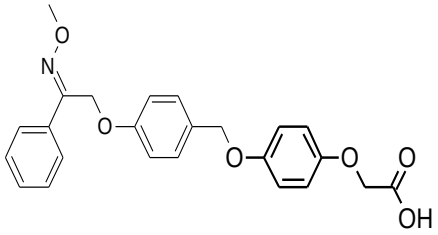
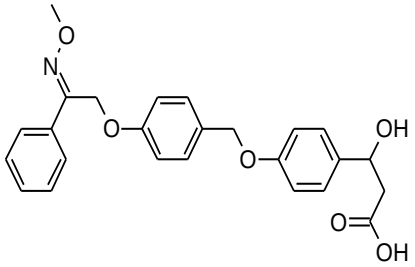
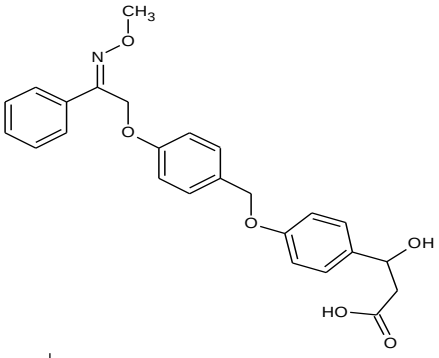
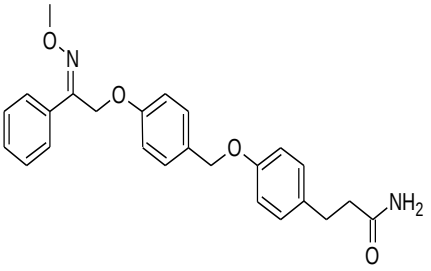
91		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.57-7.60(m, 2H), 7.22-7.28 (m, 5H), 7.00-7.03(d, 2H), 6.79-6.85(t, 4H), 5.12(s, 2H), 4.85(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.94-2.98(m, 1H), 2.43-2.59(m, 2H), 1.42-1.55(m, 2H), 1.05-1.12(m, 2H), 0.74-0.79(t, 3H)	460.1 $(M-H)^+$
92		1H(300 MHz,DMSO-d6): δ12.09(bs, 1H), 7.88-7.97 (q,4H), 7.33-7.36 (d, 2H), 7.11-7.13(2H, d), 6.87-6.94(m, 4H), 5.29(2H,s), 4.96(s, 2H) 4.05 (3H,s), 3.23(3H,s), 2.72-2.76 (2H,t), 2.45-2.47(2H,t)	496.1 $(M-H)^+$
93		1H (300 MHz,DMSO-d6): δ 12.11(s, 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.32-7.41(m, 6H), 7.19-7.22(d, 2H), 6.89-6.93(m, 4H), 6.80(s, 1H), 5.23(s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.75-3.80(m, 1H), 2.86-2.95(m, 1H), 2.39-2.46(m, 1H)	463.2 $(M+H)^+$
94		1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.58(s,2H), 7.26-7.28 (t, 5H),7.23 (s,2H), 6.80-6.83(d,2H), 6.71-6.74 (d,1H), 6.67 (s,1H), 6.59-6.62(t,1H), 5.11 (s,2H),4.95(s,2H), 3.98-3.98(d,2H), 3.86 (s,3H) 3.78(s,3H), 2.80-2.85 (t,2H), 2.56-2.61(t, 2H)	448.4 $(M-H)^+$
95		1H (300 MHz,DMSO-d6): δ 12.14(s, 1H), 7.72-7.77(d, 1H), 7.59-7.65(m, 3H), 7.36-7.41(m, 5H), 6.92-6.95(d, 2H), 6.62-6.68(m, 2H), 6.35-6.40(d, 1H), 5.24(s, 2H), 5.07(s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84(s, 3H)	448.2 $(M+H)^+$
96		1H (300 MHz,CDCl3): δ8.02(s,1H),7.58(s,2H),7.28-7.24(d,4H), 6.806-6.88(t,3H),6.37-6.42 (d,2H), 5.11(s,2H), 4.82(s,2H),4.61(s,1H), 3.98(s,3H), 2.71(s,2H), 2.54(s,2H))	$((M-H)^+$
97		1H (300 MHz,CDCl3): δ7.89-7.94(d,1H),7.57-7.60 (t, 2H) 7.16-7.28 (m,4H),7.09-7.12(m, 4H), 6.93-6.95 (d,1H), 6.83-6.86 (d,1H),6.22-6.28,(d,1H), 6.03 (s,1H), 5.12(s,2H) 4.92 (s,2H), 3.98 (s,3H), 2.28 (s,3H)	499.1 $(M+H)^+$

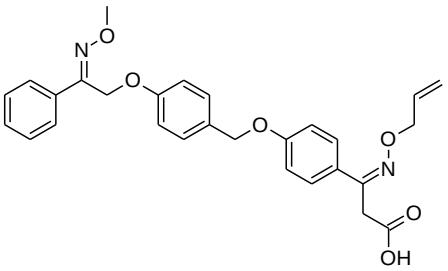
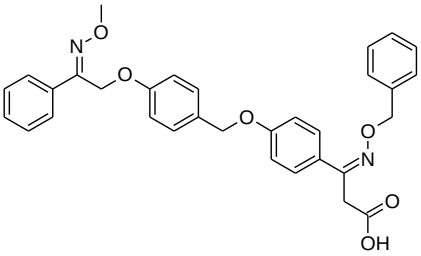
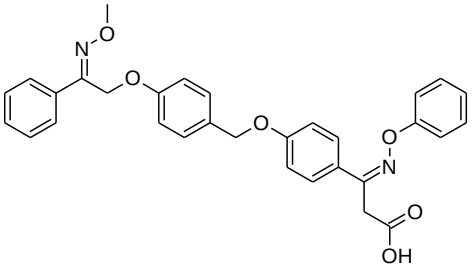
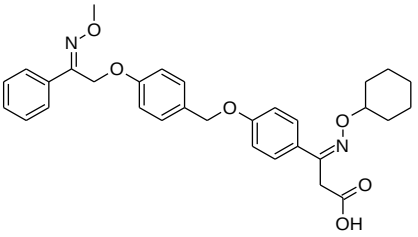


98		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.49-7.53(m, 2H), 7.31-7.33(m, 3H), 7.23-7.23(m, 4H), 6.88-6.91(d, 4H), 4.91(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.12-4.18(t, 1H), 3.86(s, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.76-2.84(m, 1H)	445.1 $(M+H)^+$
(Racemato)			
99		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.49-7.53(m, 2H), 7.31-7.33(m, 3H), 7.23-7.23(m, 4H), 6.88-6.91(d, 4H), 4.91(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.13-4.18(t, 1H), 3.87(s, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.76-2.84(m, 1H)	445.1 $(M+H)^+$
(Enantiómero – 1)			
100		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.49-7.53(m, 2H), 7.31-7.33(m, 3H), 7.23-7.23(m, 4H), 6.88-6.91(d, 4H), 4.91(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.13-4.18(t, 1H), 3.87(s, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.76-2.84(m, 1H)	445.1 $(M+H)^+$
(Enantiómero – 2)			
101		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.44-7.46(m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.22-7.29(m, 4H), 6.95-7.03(m, 4H), 5.08(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.21-4.26(t, 1H), 3.98(s, 3H), 3.66(s, 2H), 2.422-2.48(m, 1H), 2.23-2.30(m, 1H)	481.1 $(M+H)^+$
102		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.67(bro,1H),7.53(s,1H),7.41-7.41(d,1H),7.38(s,1H),7.34(s,4H),6.99-7.02(d,2H),6.92-6.94(d,2H),6.75-6.78(d,1H),5.17(s,2H),5.00(s,2H),4.52-4.57(t,2H),3.95(s,3H), 3.35-3.42(q, 1H),3.15-3.20(t,1H),2.91-3.03(m,1H),2.74-2.85(m,1H)	487.3 $(M+H)^+$

103		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.57(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.40-7.42(m, 4H), 7.22-7.25(m, 2H), 6.99-7.02(d, 2H), 6.91-6.94(d, 2H), 5.19(s, 2H), 5.0(s, 2H), 4.34-4.41(t, 1H), 3.96(s, 3H), 2.95-3.03(m,1H), 2.77-2.88(m, 5H), 1.91-2.06(m, 2H)	485.1 $(M+H)^+$
104		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.26-7.29(d, 2H), 7.19-7.23(d, 2H), 6.85-6.92(m, 4H), 4.92(s, 2H), 4.79(s, 2H), 4.13-4.18(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.77-2.85(m, 1H), 1.57-1.67(m, 1H), 0.71-0.76(m, 2H), 0.62-0.68(m, 2H)	409.1 $(M+H)^+$
105		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.25-7.27(d, 2H), 7.19-7.23(d, 2H), 6.85-6.91(m, 4H), 4.90(s, 2H), 4.30(s, 2H), 4.13-4.17(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.94-3.02(m, 1H), 2.76-2.84(m, 1H),2.12-2.19(m, 1H), 0.88-0.91(m, 2H), 0.79-0.83(m, 2H)	409.1 $(M+H)^+$
106		1H (300 MHz, CDCl3): δ 7.19-7.27(t, 2H),7.03-7.06(d, 2H),6.79-6.87(q, 4H),4.97(s, 2H),4.87(s, 2H),3.95(s, 3H),2.8-2.86(t, 2H),2.55-2.60(t, 2H),2.20(s, 3H),1.20-1.28(m,16H)	550.2 $(M+H)^+$
107		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.78-7.80(m, 1H), 7.67-7.69(m, 1H), 7.46-7.51(m, 3H), 7.28-7.42(m, 7H), 7.05-7.21(m, 5H), 6.88-6.91(m, 1H),5.51(s, 1H) 5.19(s, 1H), 4.97-4.99(m, 2H), 3.75-3.84(m, 1H), 2.83-2.92(m, 1H), 2.37-2.45(m, 1H).	507.1 $(M+H)^+$
108		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.14(s,1H) 7.61-7.63(m, 2H), 7.34-7.46(m, 5H), 7.25-7.28 (d, 2H) 7.11-.7.14(d,2H), 6.98-7.01(d, 2H), 6.86-6.89(m, 3H), 6.64-6.66(d, 2H) 5.28(s, 4H), 4.97(s, 2H), 2.69-2.71(m, 2H), 2.45(m, 2H)	496.2 $(M+H)^+$
109		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.65(s, 1H), 11.90(s, 1H), 7.63-7.67(m, 2H), 7.33-7.38(t, 7H), 6.93-7.01(q, 4H), 5.25(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.34-4.39(t,	429.1 $(M-H)^+$

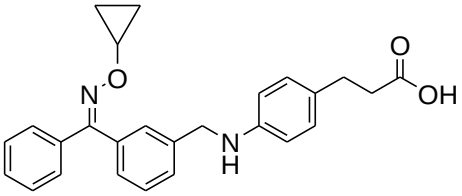
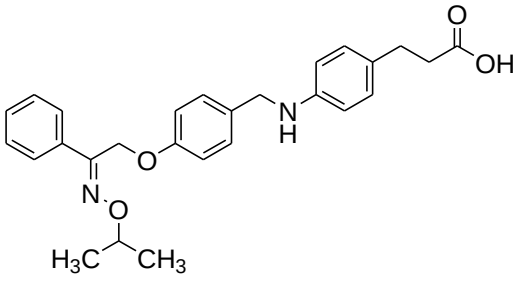
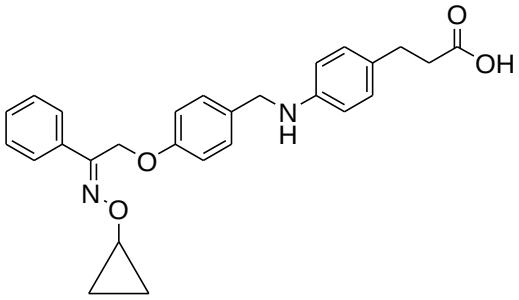
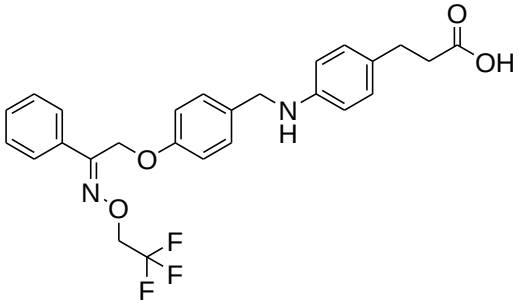
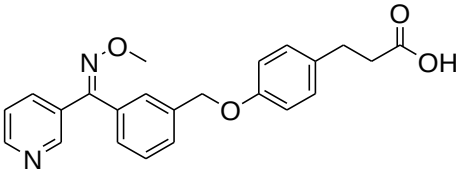
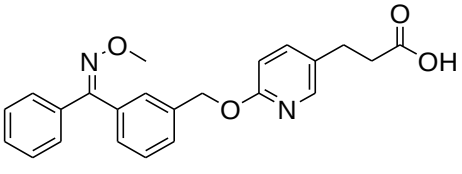
		1H), 2.94-3.036(m,1H), 2.79-2.85(m,1H).	
110		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.09(s, 1H),7.62-7.65(m, 2H), 7.39-7.41(m, 3H), 7.32-7.35(d, 2H), 7.10-7.13(d, 2H), 6.91-6.94(d, 2H), 6.87-6.89(d, 2H),6.03-6.13(m 1H), 5.39-5.40(d, 1H), 5.24-5.27(m, 3H), 4.95(s, 2H), 4.73-4.75(d, 2H), 2.71-2.76(t, 2H), 2.45-2.47(t, 2H).	446.2 $(M+H)^+$
111		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.64-7.66(m, 2H), 7.33-7.39(m, 7H), 7.19-7.22(d, 1H), 6.89-7.00(m, 3H),5.26(s, 2H), 4.95-4.99(d, 2H),4.26-4.37(t, 1H), 4.22-4.24(m, 1H),3.71-3.82(m, 1H), 2.93-2.96(m, 2H), 1.95-1.99(m, 2H), 1.69(s, 2H), 1.38-1.53(m, 3H), 1.244-1.35(m, 2H)	513.2 $(M+H)^+$
112		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.65(q,2H), 7.38-7.40(q,4H), 7.14-7.33(m,8H), 6.85-6.91(q,4H), 5.21(s,2H), 4.92(s,2H), 4.35-4.37(t,1H), 3.90(s,3H), 2.93-2.96(d,2H)	496 $(M+H)^+$
113		1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.60-7.61(d,2H), 7.26-7.28(m,3H), 7.02-7.06(q,2H), 6.71-6.75(q,2H), 4.56-4.57(d,2H), 3.92(s,3H), 3.62-3.70(dd.2H), 3.14-3.25(dd,2H), 2.81-2.83(m,2H), 2.54-2.60(m,2H), 1.77-1.82(d,2H), 1.65-1.68(d,2H), 0.81-0.87(m	440 $(M+H)^+$
114		1H NMR (300MHz, CDCl3): δ 8.02(d, 1H) 7.56-7.59(m, 2H), 7.25-7.27(m, 3H), 7.12-7.15(m, 2H), 7.02(s, 1H), 6.78-6.80(d, 2H), 6.46-6.49(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.97(s, 3H) 2.54-2.2.58(t, 3H), 2.43-2.48(t, 3H) .	421 $(M+H)^+$
115		1H NMR (300MHz, DMSO-d6): 12.12(s, 1H), 7.64-7.67(m, 2H), 7.49-7.56(m, 4H), 7.39-7.42(m,3H), 7.25-	390 $(M+H)^+$

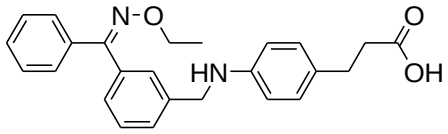
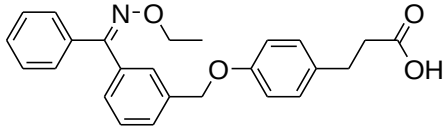
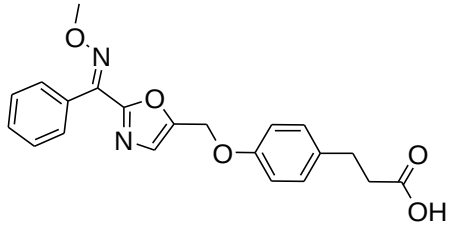
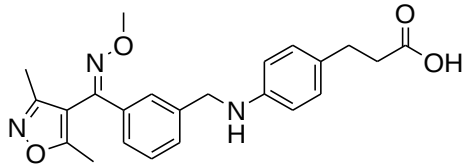
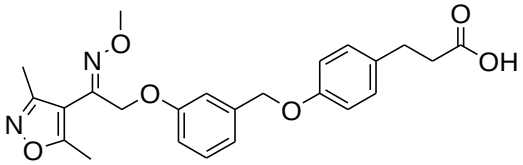
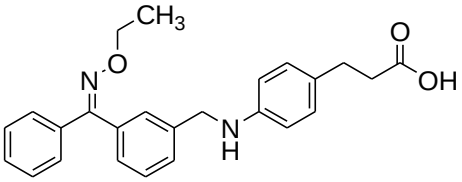
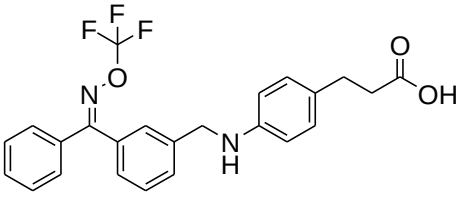
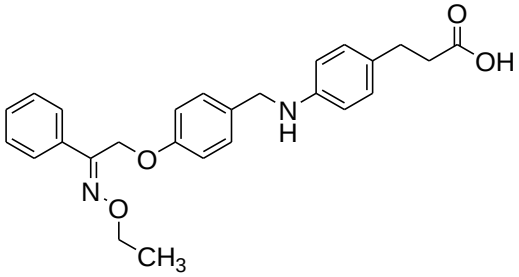
		7.28(d, 2H), 6.96-6.99(d, 2H), 5.26(s, 2H), 4.01(s, 3H), 2.81-2.86(t, 2H), 2.56-2.57(t, 2H).	
116			512 (M+ H)$^+$
117		1H (300 MHz, CDCl3-d6): δ 7.57-7.61(q,2H),7.25-7.29(m,5H),6.77-6.85(m,6H), 5.13(s,2H),4.85(s,2H), 4.55(s,2H), 3.98(s,3H)	422.1 (M+ H)$^+$
118		1H (300 MHz, CDCl3-d6): δ 7.57-7.61(q,2H),7.23-7.29(m,7H),6.83-6.89(t,4H), 5.13(s,2H),5.01-5.05(q,1H), 4.89(s,2H), 3.98(s,3H), 2.68-2.75(q,2H),	434.1 (M-H)$^+$
119		1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.65(m, 2H), 7.38-7.40(m, 3H), 7.32-7.35 (d, 2H) 7.23-7.25(d,2H), 6.90-6.93(d, 4H), 5.28(m, 1H), 5.24(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.84-4.88(t, 1H), 3.99(s, 3H), 3.39(m, 2H).	434.1 (M-H)$^+$
120		1H (300 MHz, DMSO-d6):δ 7.62-7.64(t,2H),7.39-7.40(d,3H),7.32-7.35(d,2H), 7.25(s,1H),7.08-7.11(d,2H), 6.86-6.63(q,4H), 6.73(s,1H), 5.22 (s,2H),4.95 (s, 2H), 3.99(s,3H), 2.69-2.74(t,2H), 2.26-2.32(t, 2H)	419 (M+ H)$^+$
121		1H (300 MHz, CDCl3-d6): δ 7.58-7.61(m, 4H), 7.23-7.29(m, 5H), 6.83-6.89(m, 4H), 5.92-6.03(m, 1H), 5.13-	489.5 (M+

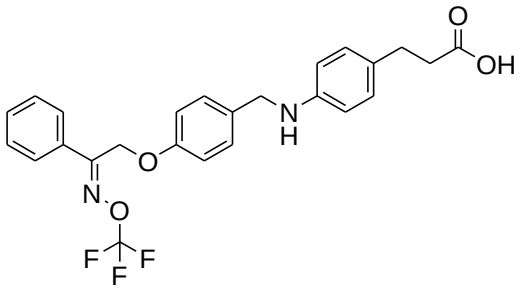
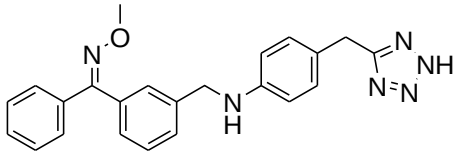
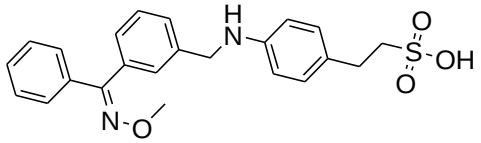
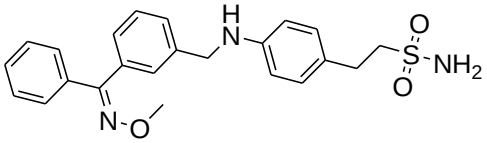
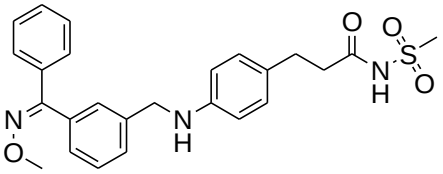
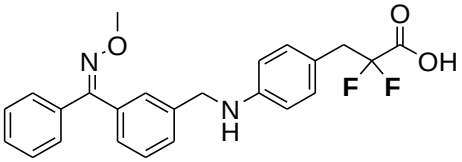
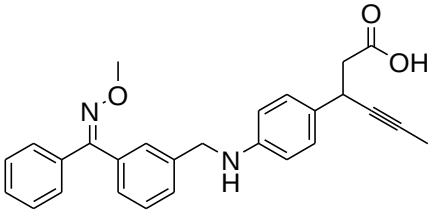
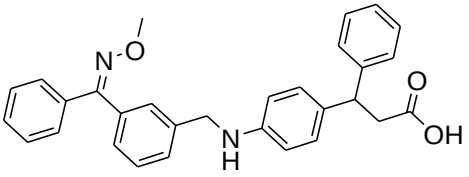
		5.33(m, 5H), 4.9(s, 2H), 4.64-4.70(m, 3H), 3.98(s, 3H)	H)$^+$
122		1H (300 MHz, DMSO-d6):δ 7.55-7.65(m, 4H), 7.27-7.4(m, 5H), 6.9-7.01(m, 4H), 5.22(s, 2H), 5.15-5.16(d, 2H), 5.07-5.03(d, 2H), 3.99(s, 3H), 3.6(s, 2H)	539.5 (M+H)$^+$
123		1H (300 MHz, CDCl3-d6): δ 7.98-8.04(m, 2H), 7.59-7.61(m, 4H), 7.21-7.29(m, 6H), 5.12-5.14(d, 2H), 4.88-4.98(d, 2H), 4.61(s, 2H), 3.98(s, 3H)	525.5 (M+H)$^+$
124		1H (300 MHz, CDCl3-d6): δ 7.52-7.62(m, 4H), 7.22-7.29(m, 5H), 6.83-6.91(m, 4H), 5.13-5.17(d, 2H), 4.91(s, 2H), 4.06-4.21(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.72(s, 2H), 1.26-1.95(m, 10H)	531 (M+H)$^+$

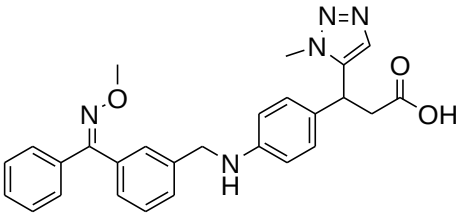
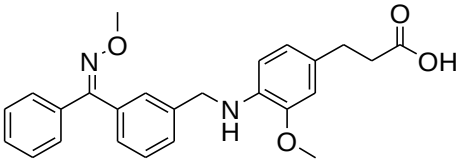
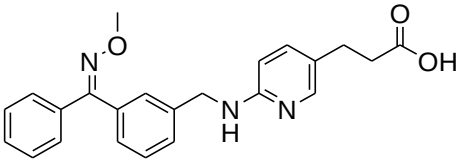
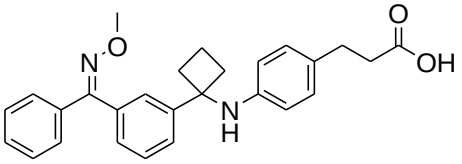
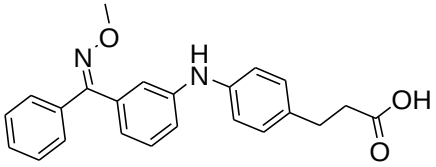
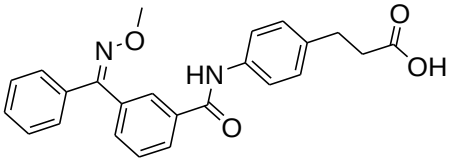
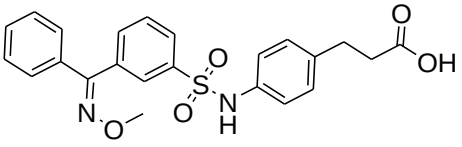
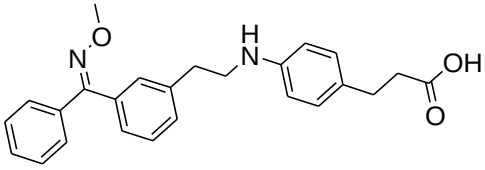
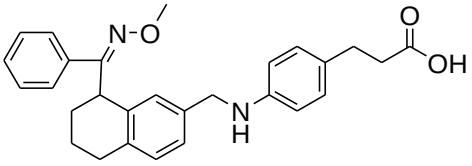
Empleando los procedimientos modificados usados en la preparación de los compuestos anteriores, los siguientes compuestos o un isómero geométrico de este pudiera prepararse además.

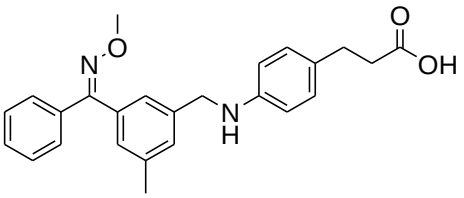
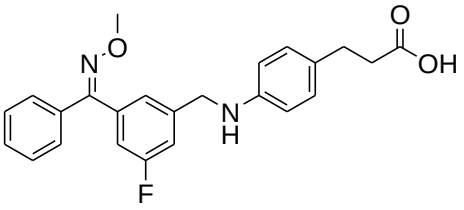
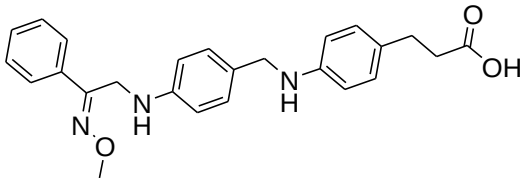
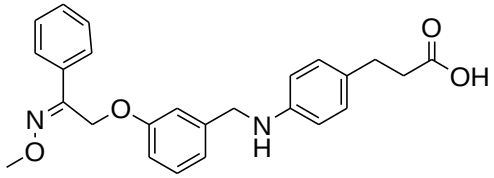
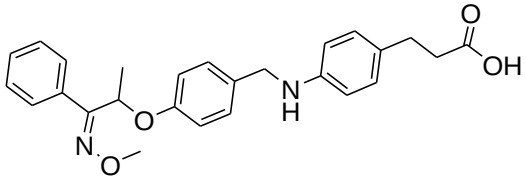
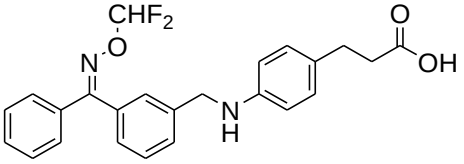
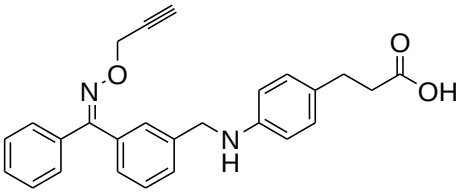
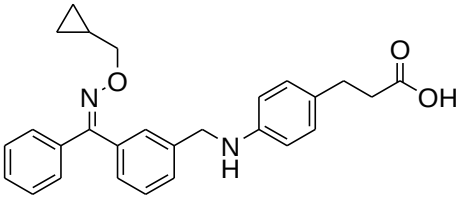
TABLA 2

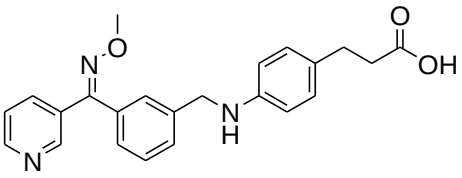
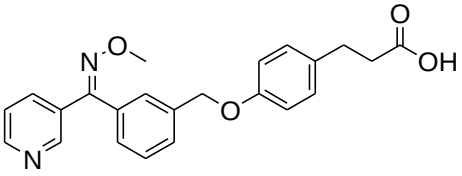
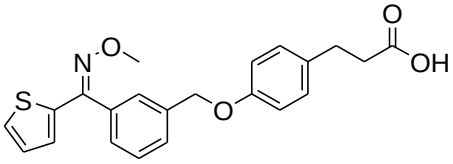
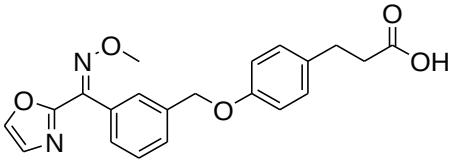
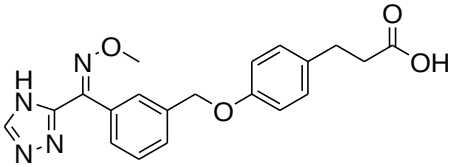
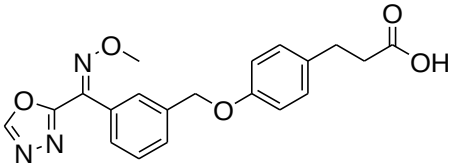
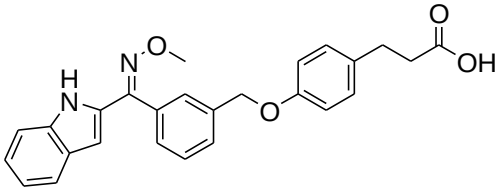
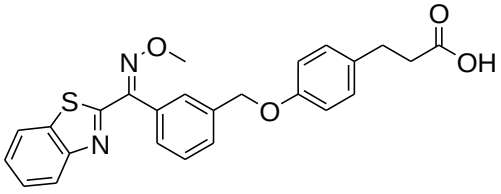
No	Estructura
125	
126	
127	
128	
129	
130	

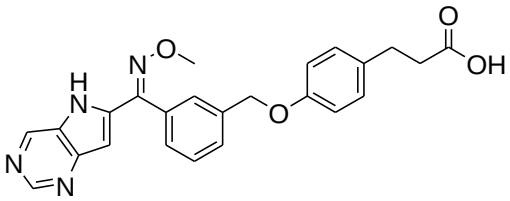
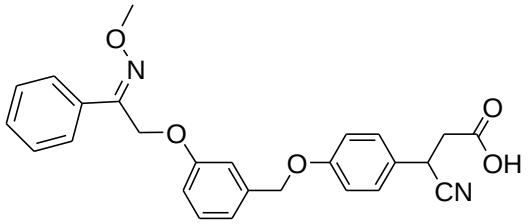
No	Estructura
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

No	Estructura
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

No	Estructura
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

No	Estructura
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	

No	Estructura
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

No	Estructura
172	
173	

Actividad biológica

Ensayo de flujo de Calcio para detectar la activación de GPR40:

Las células CHO-K que expresan establemente hGPR40 se seleccionaron en un medio que contiene neomicina/G418. Las células se colocaron en placas a una concentración de 20,000 células por pocillo en placas de cultivo de tejido de fondo claro de 96 pocillos negras. Las células se cultivaron por 24 h a 37°C en un ambiente de aire humidificado 5% CO_2 para permitir la expresión de la proteína.

Al siguiente día, después de eliminar el medio de los pocillos, se añadió Fluo-4 NW (Invitrogen) a 100 ul/pocillo y las células se incubaron por 30 min a 37°C y por otros 30 min a TA. Todos los compuestos de prueba se diluyeron a concentraciones adecuadas en tampón HEPES. Los compuestos se añadieron a las células y los pocillos se leyeron en el lector synergy BioTEK y las lecturas se tomaron por 4 min con un intervalo de 5 s. Los resultados son mostrados a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	EC 50	Compuesto	EC 50	Compuesto	EC 50	Compuesto	EC 50
1	**	**32**	*	**63**	*	**94**	*
2	**	**33**	***	**64**	**	**95**	*
3	*	**34**	***	**65**	*	**96**	*
4	**	**35**	**	**66**	***	**97**	*
5	*	**36**	***	**67**	*	**98**	**
6	**	**37**	*	**68**	*	**99**	**

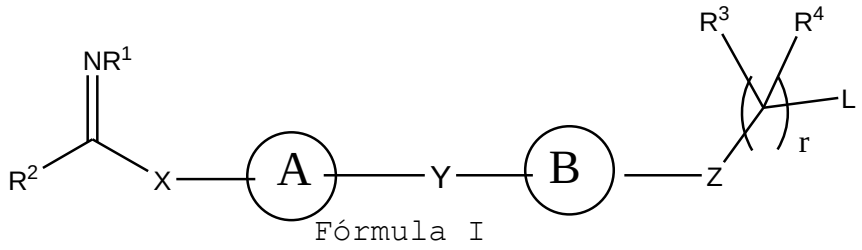
Compuesto	EC 50	Compuesto	EC 50	Compuesto	EC 50	Compuesto	EC 50
7	***	**38**	*	**69**	*	**100**	**
8	*	**39**	***	**70**	*	**101**	**
9	*	**40**	***	**71**	*	**102**	**
10	*	**41**	**	**72**	*	**103**	**
11	*	**42**	*	**73**	**	**104**	*
12	*	**43**	*	**74**	*	**105**	*
13	**	**44**	*	**75**	***	**106**	*
14	**	**45**	**	**76**	**	**107**	**
15	**	**46**	**	**77**	***	**108**	**
16	**	**47**	***	**78**	**	**109**	*
17	**	**48**	**	**79**	*	**110**	***
18	***	**49**	***	**80**	***	**111**	**
19	*	**50**	***	**81**	**	**112**	*
20	*	**51**	***	**82**	***	**113**	*
21	**	**52**	***	**83**	**	**114**	*
22	***	**53**	**	**84**	*	**115**	*
23	***	**54**	**	**85**	***	**116**	NT
24	**	**55**	***	**86**	*	**117**	*
25	***	**56**	**	**87**	*	**118**	*
26	**	**57**	**	**88**	*	**119**	*
27	**	**58**	*	**89**	*	**120**	*
28	**	**59**	*	**90**	*	**121**	*
29	***	**60**	*	**91**	*	**122**	*
30	*	**61**	*	**92**	*	**123**	*
31	***	**62**	**	**93**	*	**124**	*

* = >100nm
** = >10nm pero <100nm
*** = <10nm

5

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula I

en donde:

el anillo A es seleccionado del grupo que consta de C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_6-C_{10}arilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_1-C_{18}heteroarilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{10}arilfusionadoC_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilfusionado C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

el anillo B es un grupo C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{10}arilfusionado opcionalmente sustituido o un grupo C_1-C_{18} heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o una porción de enlace que contiene de 1 a 8 átomos en la cadena normal;

Y es un enlace o una porción de enlace que contiene de 1 a 8 átomos en la cadena normal;

Z es un enlace o se selecciona del grupo que consiste de C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-, -C(=NR^1)-, -(CR^5R^6)-, -(CR^5R^6)O-, -(CR^5R^6)S-, -(CR^5R^6)NR'- o es un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste de S, O, P y NR" donde R" se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un grupo capaz de liberar un catión o una sal del mismo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, OR^7, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^2 es H o un anillo seleccionado del grupo que

consiste de un C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_6-C_{10}arilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_1-C_{18}heteroarilfusionadoC_3-C_6cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{10}arilfusionadoC_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilfusionado C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^3, R^4, R^5 y R^6 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, CN, $-NO_2$, SH, CF_3, OH, CO_2H, $CONH_2$, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, o

dos cualquiera de R^3, R^4, R^5 y R^6 cuando se toman junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar una porción cíclica opcionalmente sustituida o un doble o

triple enlace entre los átomos a los cuales están unidos;

R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

r es un número entero seleccionado del grupo que consta de 0, 1 y 2;

o un profármaco o N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque L se selecciona del grupo que consiste de $-CO_2H$, $-SO_3H$, -PO3H, $-SO_2NH_2$, $-CONHSO_2CH_3$, y tetrazol-5-ilo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque L es $-CO_2H$.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque r es 1.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^3 y R^4 son cada uno H.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Z es CR^5R^6.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque 1 de R^5 o R^6 cuando se toman junto con uno de R^3 y R^4 y el átomo al cual está unido forma una porción cíclica.

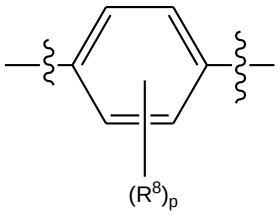
8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la porción cíclica es un grupo ciclopropilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^5 es H.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o 9, caracterizado porque R^6 se selecciona del grupo que consiste de H, ciano e isoxazol-3-ilo.

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula:



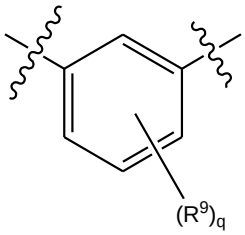
cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxilo, y C_1-C_{12}haloalcoxilo.

en donde p es un entero seleccionado del grupo que

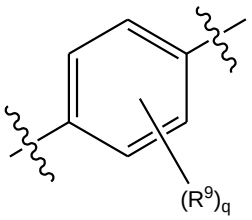
consiste de 0, 1, 2, 3 y 4.

13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de:



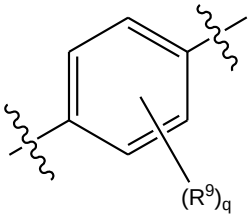
y



cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxilo, y C_1-C_{12}haloalcoxilo;

en donde q es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula:



en donde R^9 y q son como se definen en la reivindicación 14.

16.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque Y se selecciona del grupo que consiste de:

(a) un enlace

(b) -O-

(c) -S-

(d) -S(=O)-

(e) $-S(=O)_2-$

(f) $-N(R^{10})-$,

(g) $-C(R^{10})_2-$,

(h) $-C(R^{10})_2O-$

(i) $-C(R^{10})_2N(R^{10})-$

(j) $-C(=R^{11})$

(k) $-OC_{1-5}$alquilo-,

(l) $-C_{1-5}$alquilO-,

(m) $-C_{1-5}$alquilOC_{1-5}alquilo,

(n) $-N(R^{10})C_{1-5}$alquilo-,

(o) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{10})-$;

(p) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{10})C_{1-5}$alquilo-,

(q) $-N(R^{10})CO-$,

(r) $-N(R^{10})COC_{1-5}$alquilo-,

(s) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{10})CO-$,

(t) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{10})COC_{1-5}$alquilo-,

(u) $-CON(R^{10})-$,

(v) $-C_{1-5}$alquil$CON(R^{10})-$,

(w) $-CON(R^{10})C_{1-5}$alquilo-,

(x) $-C_{1-5}$alquilCON(R^{10})C_{1-5}alquilo-,

(y) $-SO_2N(R^{10})-$

(z) $-N(R^{10})SO_2-$

(aa) $-C_{1-5}$alquilo-

en donde cada una de las porciones alquilo pueden ser además opcionalmente sustituidas,

en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^{10} cuando se toman juntos pueden formar una porción cíclica;

en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de: O, S, NR^{12} y $C(R^{13}\ R^{14})$,

en donde cada R^{12} se selecciona del grupo que consiste de H, OR^{15}, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente

sustituido,

cada R^{13} y R^{14} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_1 heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^{15}, SO_3H, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{15}, $SONR^{15}R^{16}$, SOR^{15}, COR^{15}, COOH, $COOR^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}COOR^{161}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$, $NR^{15}R^{16}$, y acilo;

cada R^{15}, R^{16} y R^{17} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo

opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido.

17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque Y se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2NH-$, CH_2O-, $-NH-$, $-CONH-$, $-SO_2NH-$, y $-CH_2CH_2NH-$.

18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque Y se selecciona de $-CH_2NH-$, y $-CH_2O-$.

19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque Y es $-CH_2O-$.

20.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado además porque X se selecciona del grupo que consiste de:

(a) un enlace

(b) $-O-$

(c) $-S-$

(d) $-S(=O)-$

(e) $-S(=O)_2-$

(f) $-N(R^{18})-$,

(g) $C(R^{18})_2-$

(h) $-C(=R^{19})$

(i) $-OC_{1-5}$alquilo-,

(j) $-C_{1-5}$alquilO-,

(k) $-C_{1-5}$alquilOC_{1-5}alquilo,

(l) $-N(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,

(m) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})$-;

(n) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,

(o) $-N(R^{18})CO$-,

(p) $-N(R^{18})COC_{1-5}$alquilo-,

(q) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})CO$-,

(r) $-C_{1-5}$alquil$N(R^{18})COC_{1-5}$alquilo-,

(s) $-CON(R^{18})$-,

(t) $-C_{1-5}$alquil$CON(R^{18})$-,

(u) $-CON(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,

(v) $-C_{1-5}$alquil$CON(R^{18})C_{1-5}$alquilo-,

(w) $-SO_2N(R^{18})$-

(x) $-N(R^{18})SO_2$-

(y) $-C_{1-5}$alquilo-

en donde cada una de las porciones alquilo pueden ser además opcionalmente sustituidas,

en donde R^{18} se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde R^{19} se selecciona del grupo que consiste de: O, S, NR^{20} y $C(R^{21}\ R^{22})$,

en donde cada R^{20} se selecciona del grupo que consiste de H, OR^{23}, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido,

cada R^{21} y R^{22} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente

sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_1 heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^{24}, SO_3H, $SO_2NR^{24}R^{25}$, SO_2R^{24}, $SONR^{24}R^{25}$, SOR^{24}, COR^{24}, COOH, $COOR^{24}$, $CONR^{24}R^{25}$, $NR^{24}COR^{25}$, $NR^{24}COOR^{25}$, $NR^{24}SO_2R^{25}$, $NR^{24}CONR^{24}R^{25}$, $NR^{24}R^{25}$, y acilo;

cada R^{23}, R^{24} y R^{25} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, y C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido.

21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque X se selecciona del grupo que consiste de un enlace, O y $-CH_2O-$.

22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque X es $-CH_2O-$.

23.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque R^1 es OR^7

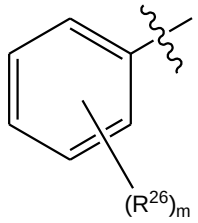
24.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 23, caracterizado porque R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 23 o 24, caracterizado porque R^7 es metilo.

26.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado porque R^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque R^2 es un fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula;



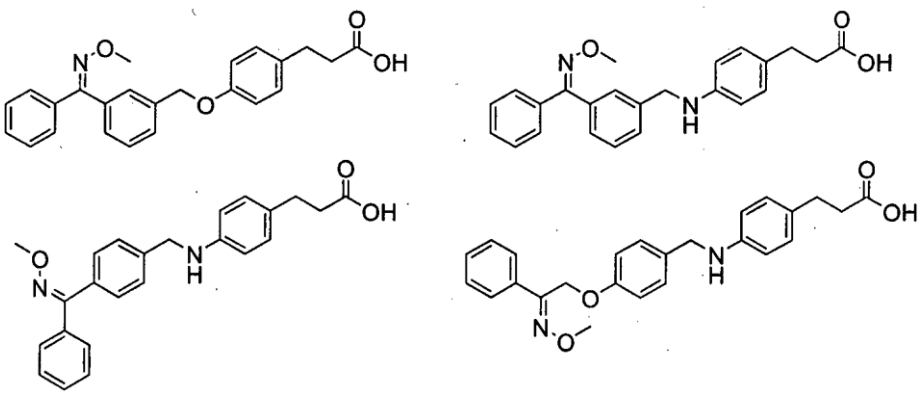
Fórmula (IIX)

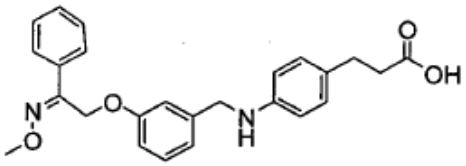
en donde cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquinilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquenilo

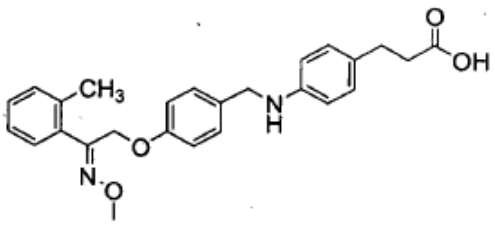
opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}arilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}alquiniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{10}heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, C_6-C_{18}ariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{18}heteroariloxi opcionalmente sustituido, C_1-C_{12}alquilamino opcionalmente sustituido, SR^7, SO_3H, $SO_2NR^7R^7$, SO_2R^7, $SONR^7R^7$, SOR^7, COR^7, COOH, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NR^7COR^7, NR^7COOR^7, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7CONR^7R^7$, NR^7R^7, y acilo; y

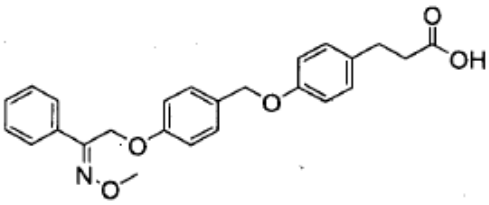
m es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

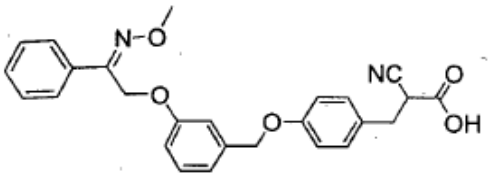
28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

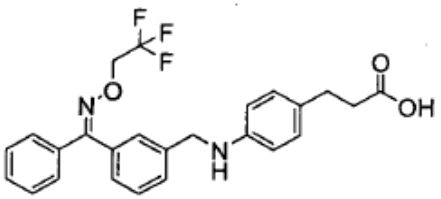


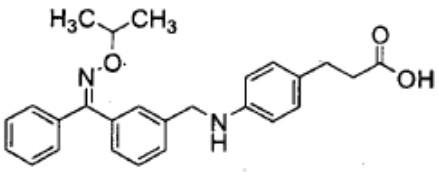


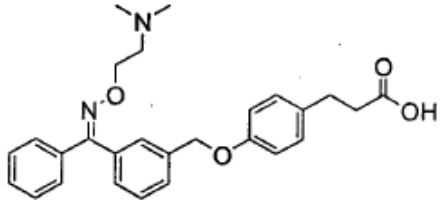


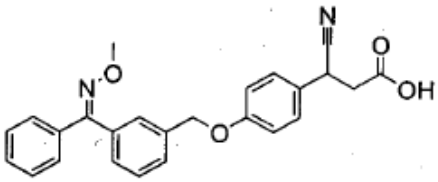


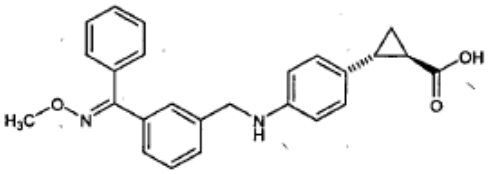


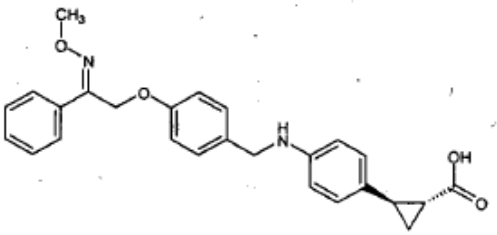


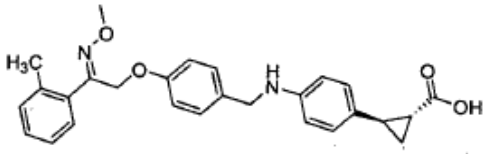


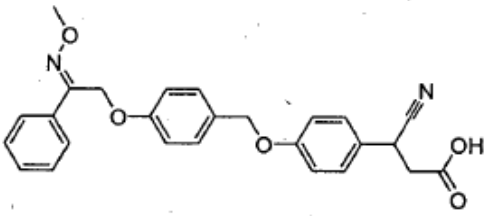


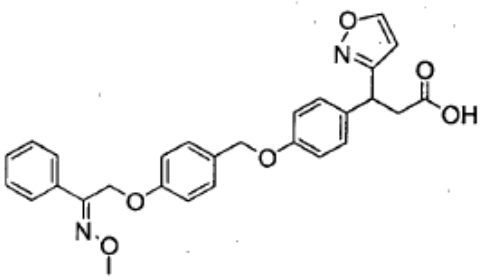


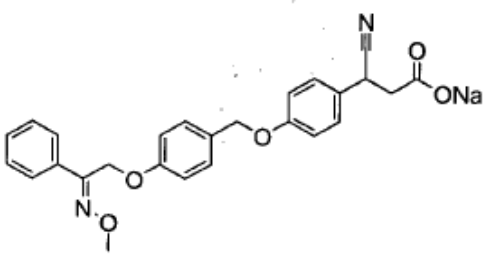


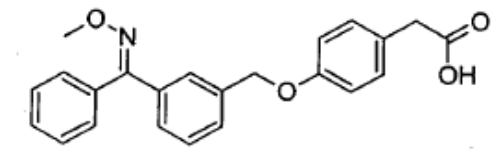


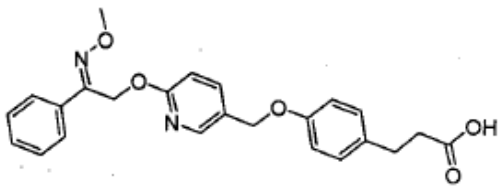


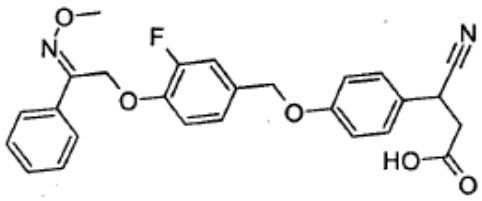


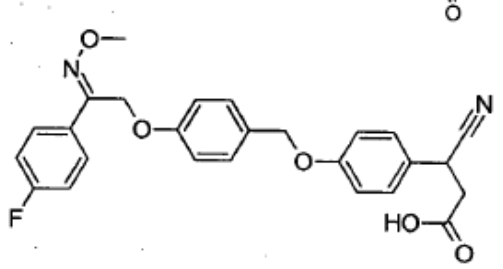


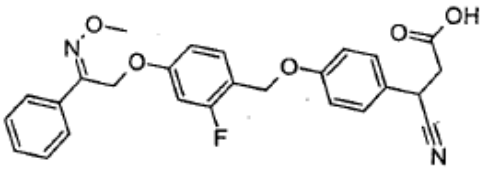


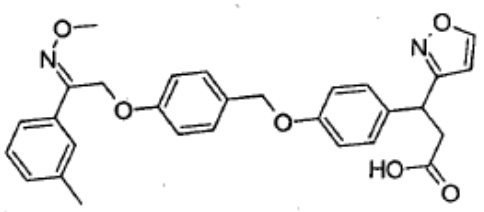


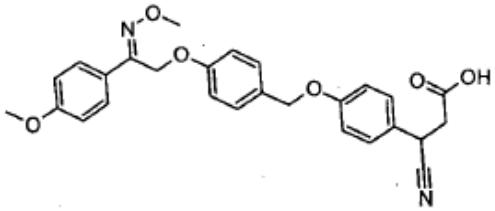


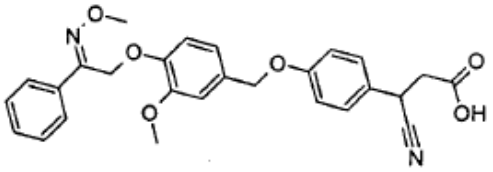


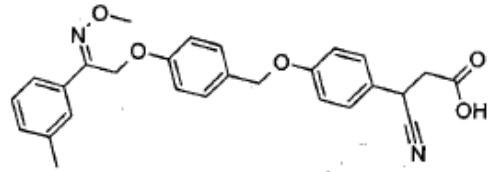


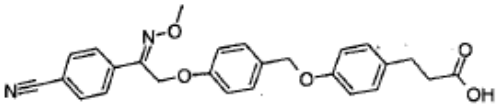


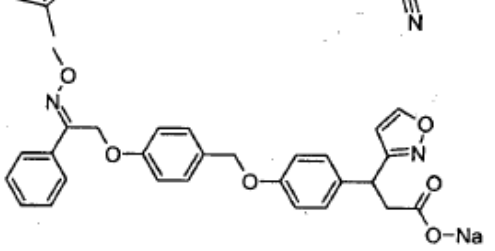


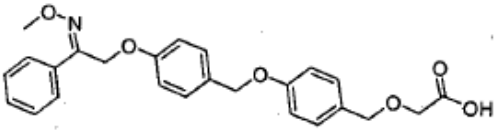


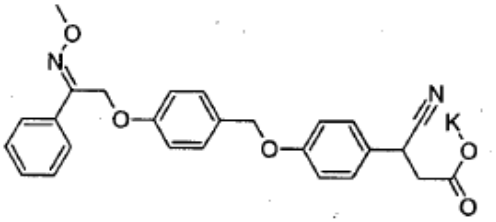


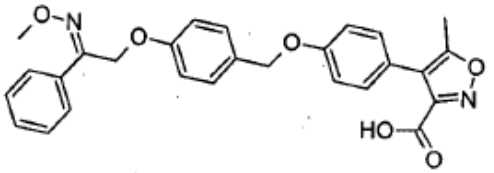


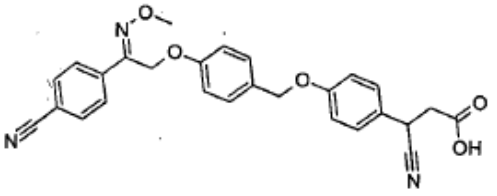


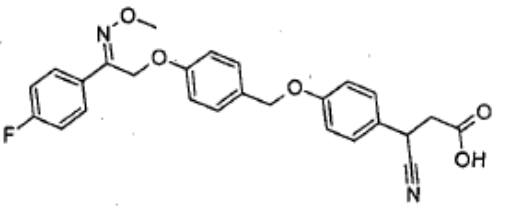


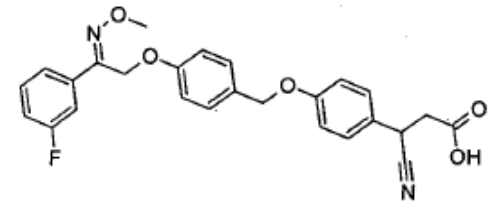
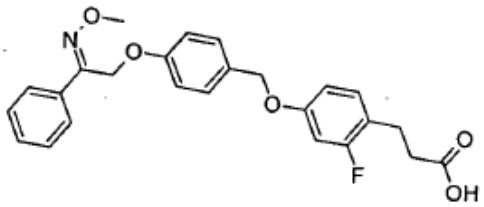
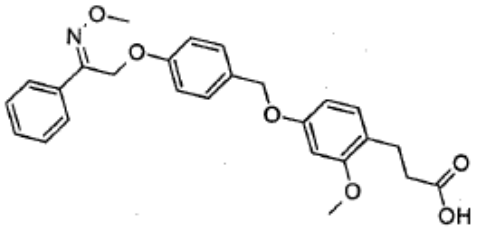
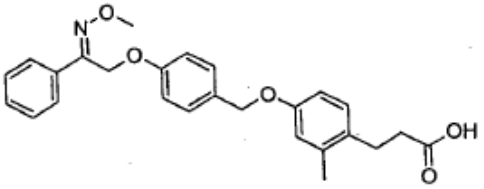
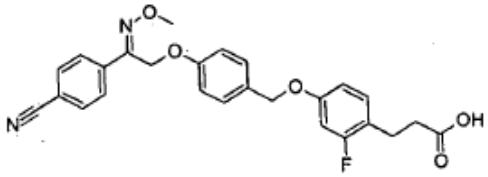
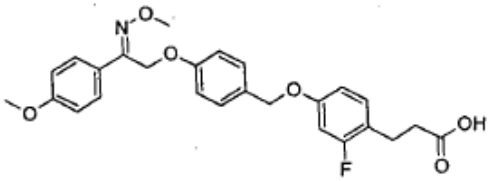
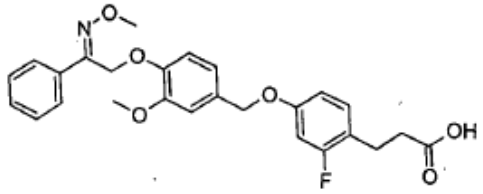
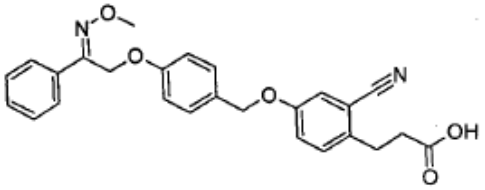
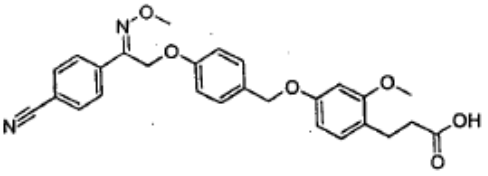
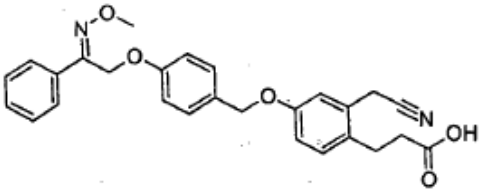
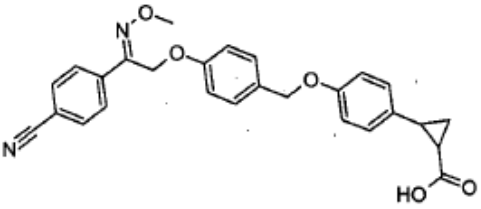
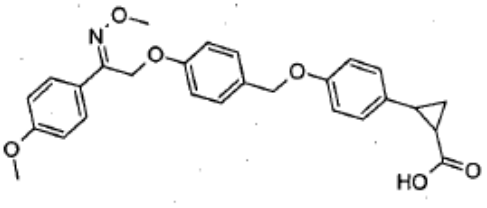
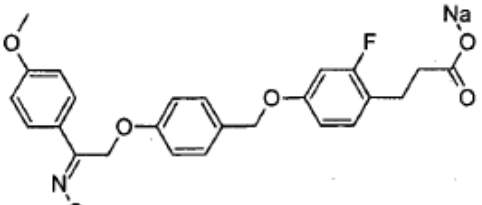
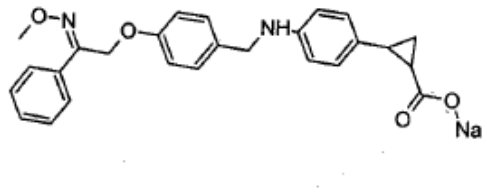
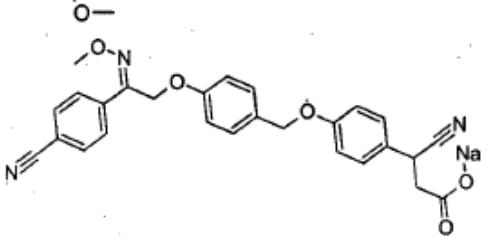
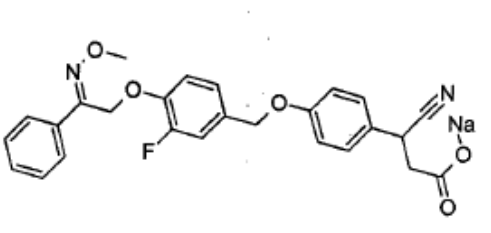


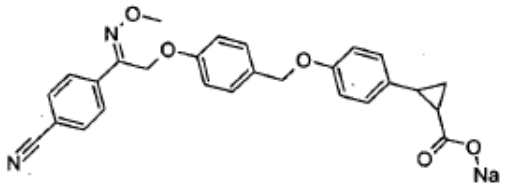


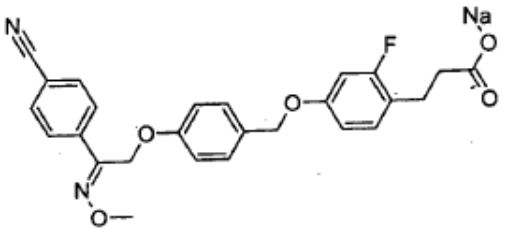


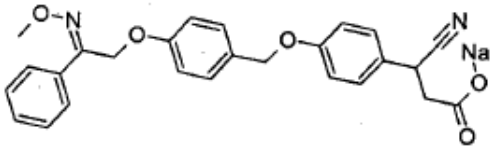


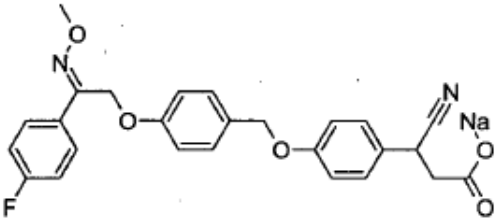


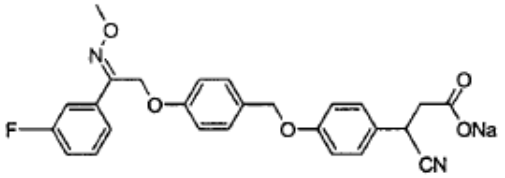

















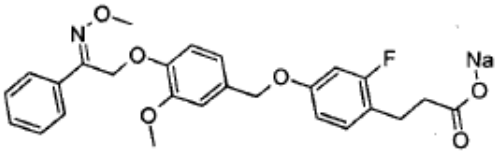



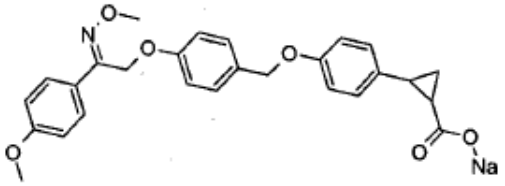


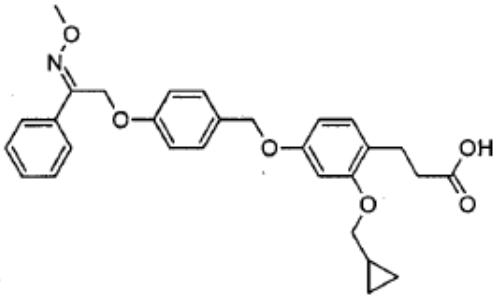


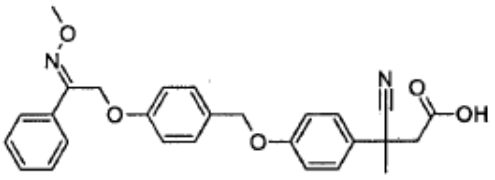


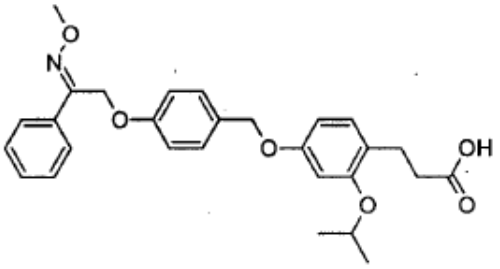


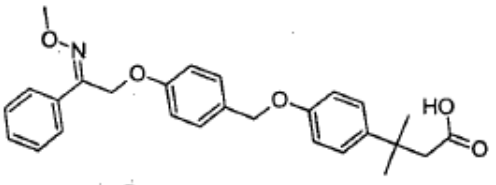


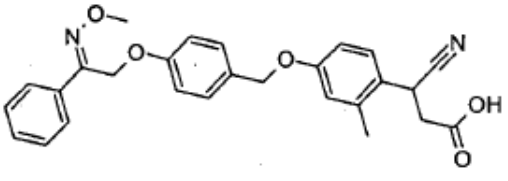


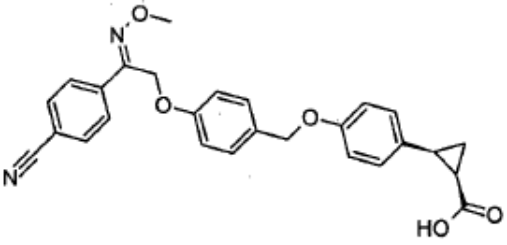


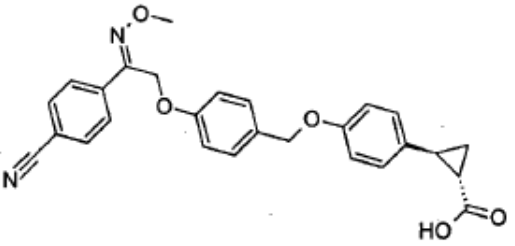


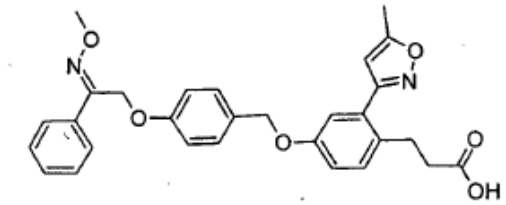


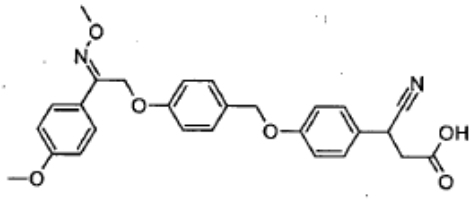


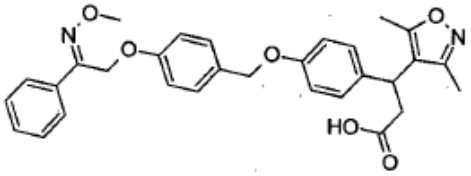


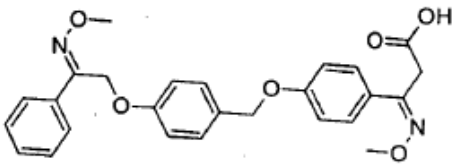


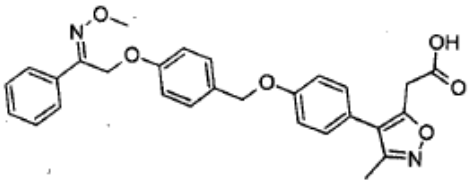


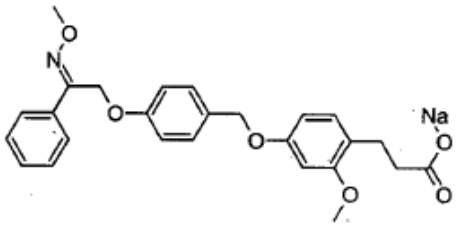


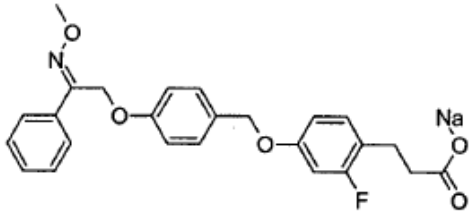


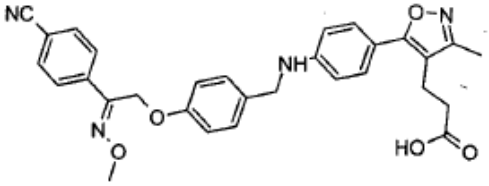


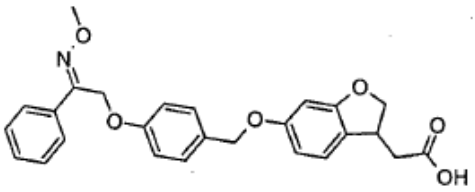


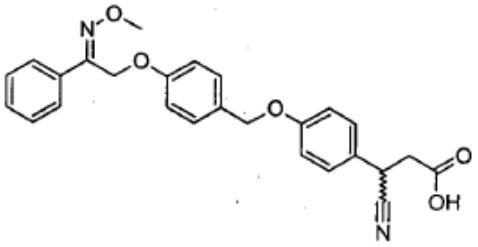


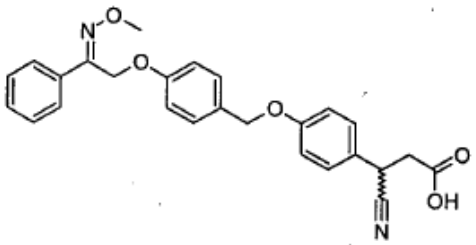


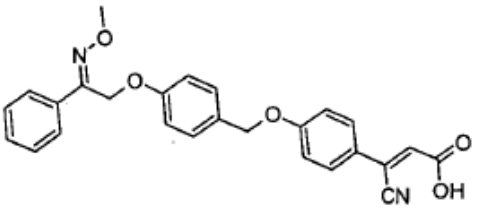


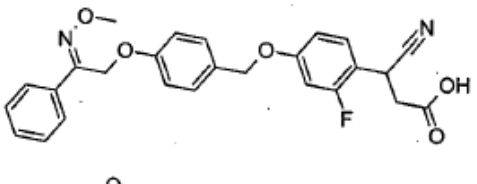


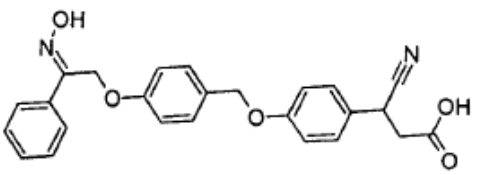


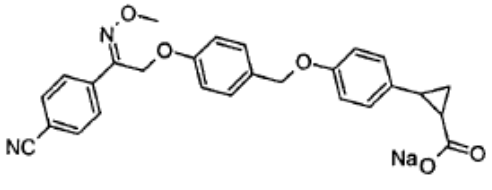


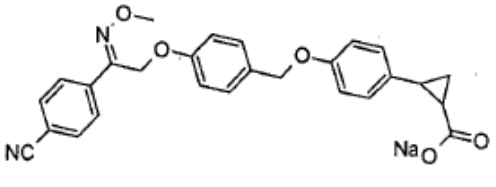


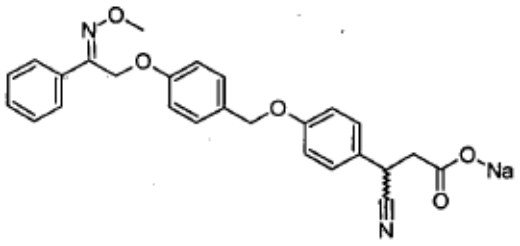
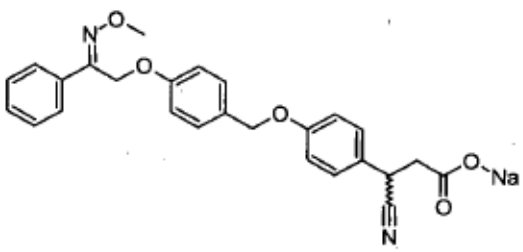
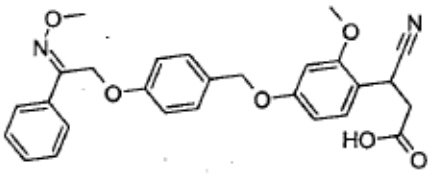
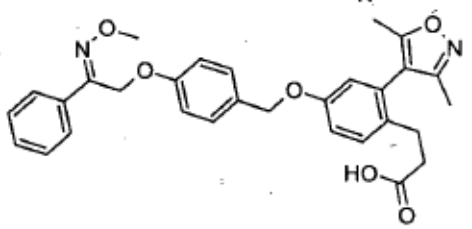
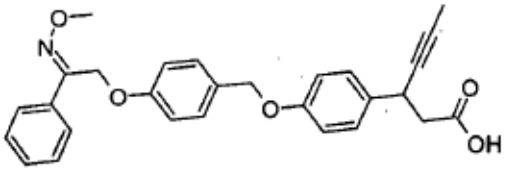
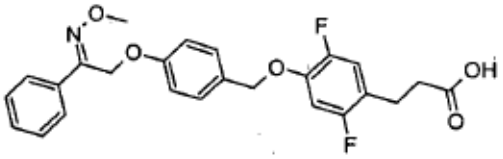
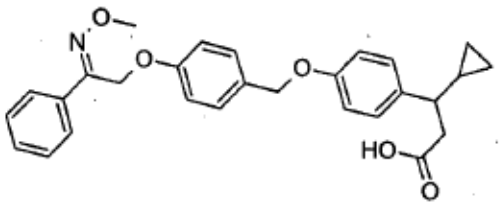
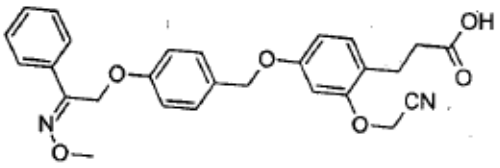
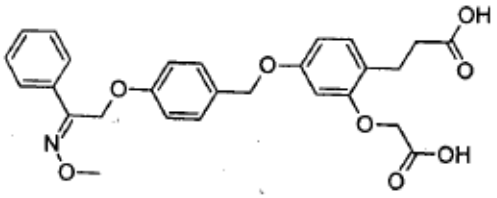
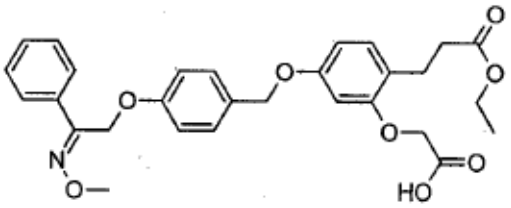
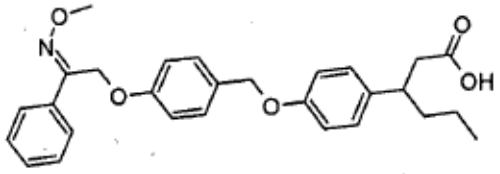
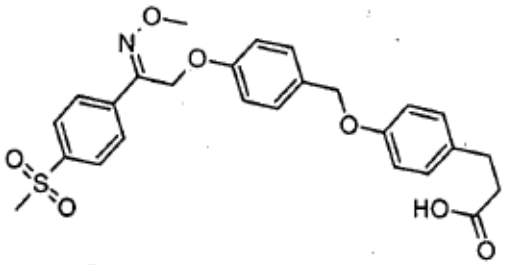
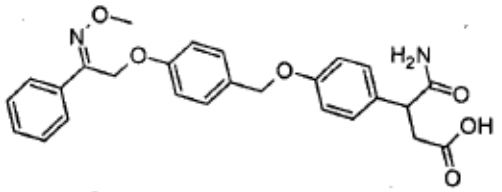
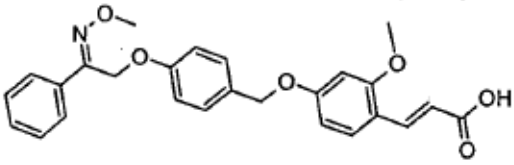
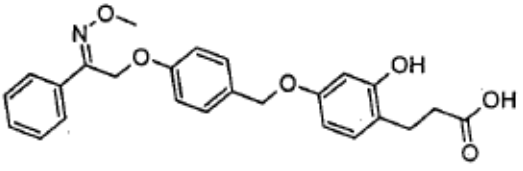


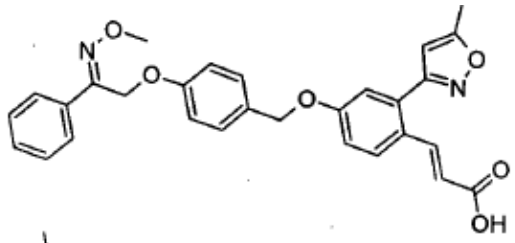


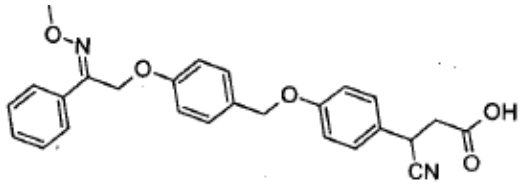


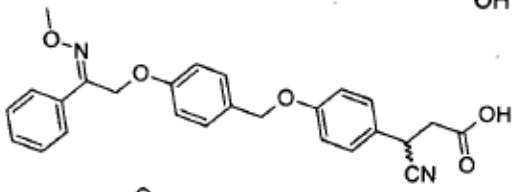


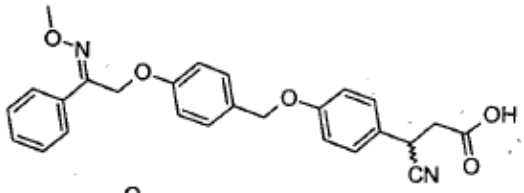


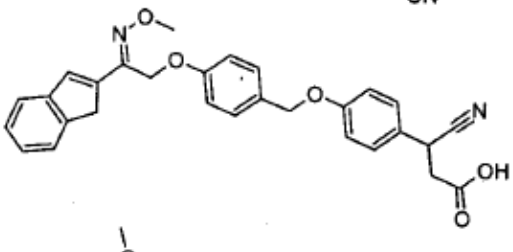
















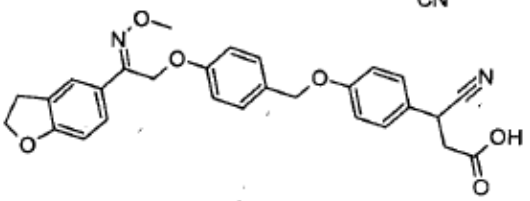


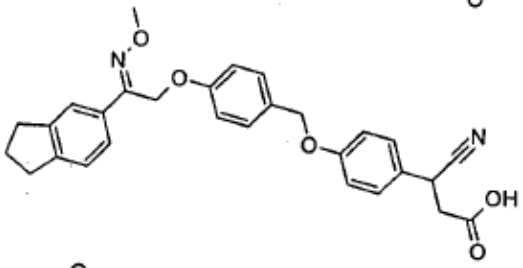


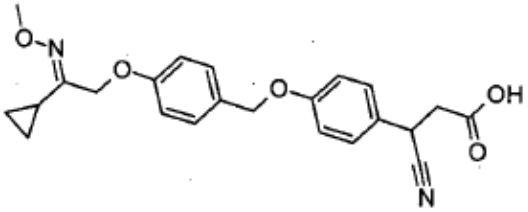


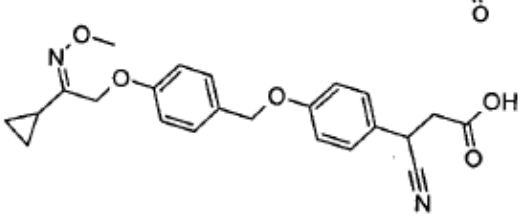


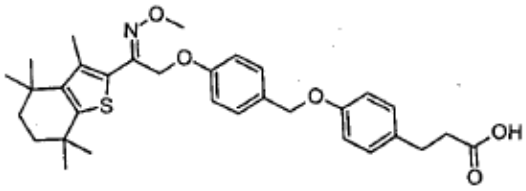


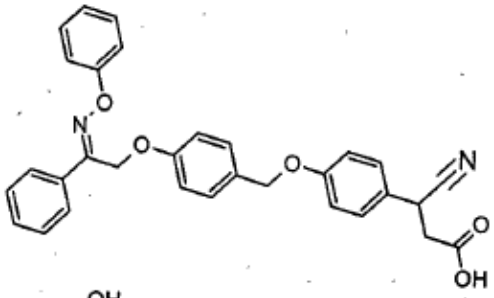


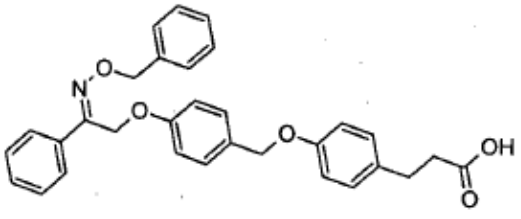


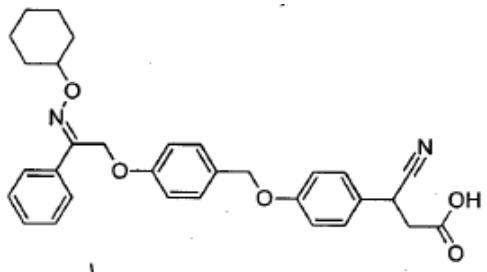


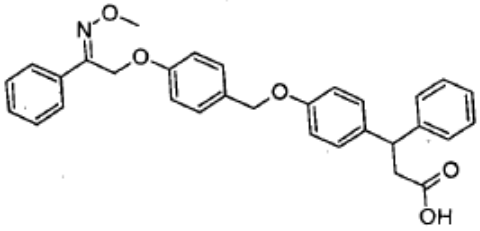


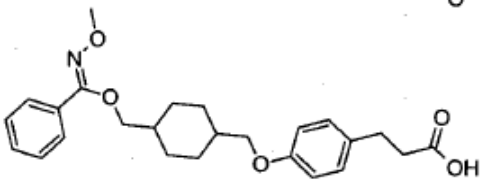


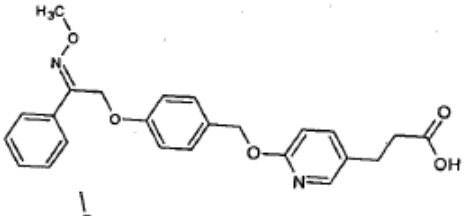


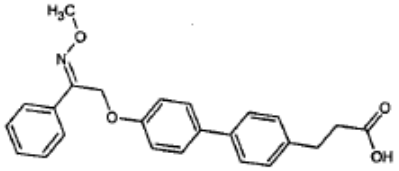


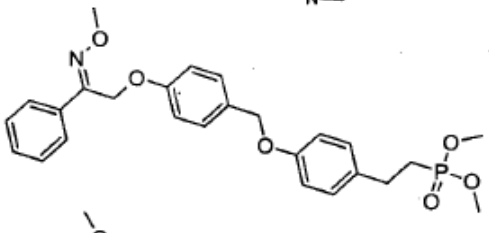


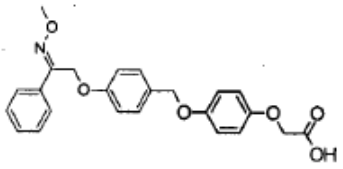


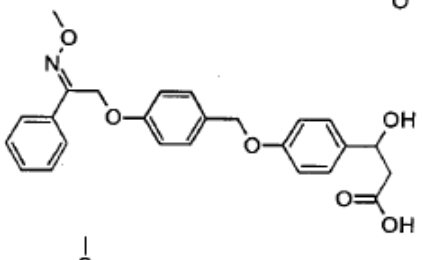


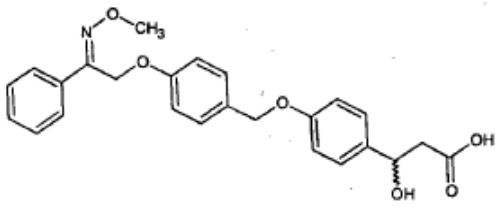


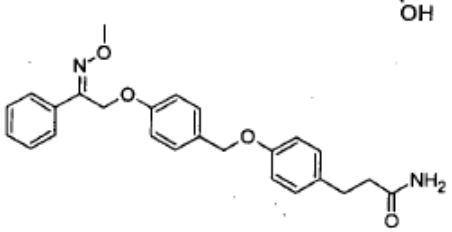


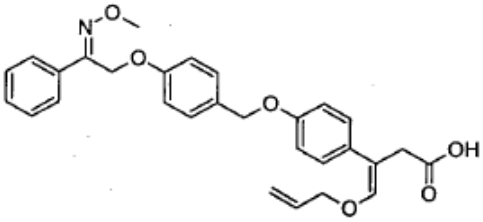


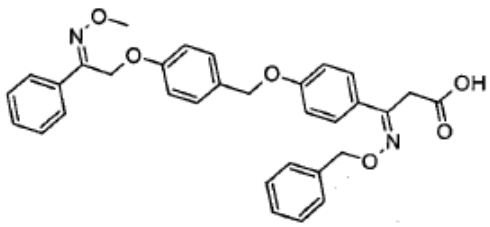


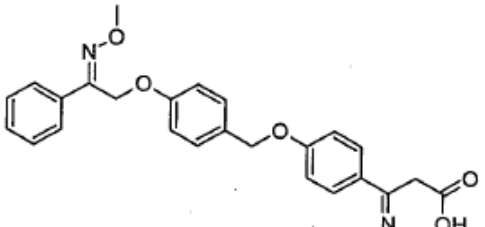


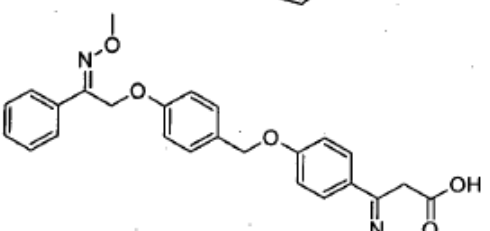












o un isómero geométrico o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

29.- Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

30.- Un método de prevención o tratamiento de una afección asociada con la función del receptor GPR40 en un mamífero, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque la afección se selecciona del grupo que consiste de trastornos cognitivos, osteoporosis, trastornos inflamatorios, diabetes, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipedemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglicemia, cáncer y edema.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la afección es diabetes.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la afección es diabetes tipo II.

34.- Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una afección asociada con la función del receptor GPR40 en un mamífero.

35.- Un uso de conformidad con la reivindicación 34, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste de trastornos cognitivos, osteoporosis, trastornos inflamatorios, diabetes, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipedemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglicemia, cáncer y edema.

36.- Un uso de conformidad con la reivindicación 35, en donde la afección es diabetes.

37.- Un uso de conformidad con la reivindicación 35, en donde la afección es diabetes tipo II.

38.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para usarse en el tratamiento de

una afección asociada con la función del receptor GPR40 en un mamífero.

39.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 38 en donde la afección se selecciona del grupo que consiste de trastornos cognitivos, osteoporosis, trastornos inflamatorios, diabetes, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipedemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglicemia, cáncer y edema.

40.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, en donde la afección es diabetes.

41.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 40, en donde la afección es diabetes tipo II.

42.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 sustancialmente como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de los ejemplos.

Resumen

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen la capacidad de modular la actividad de GPR40 y son por lo tanto útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con GPR40. Adicionalmente la invención se relaciona con compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos de estos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos relacionados con la actividad de GPR40.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ Persona Natural ☐ Persona Jurídica

CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.

Nombre o denominación /Razón Social completa (En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Tipo de empresa ☐Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana X Otra

Documento de identificación: ☐C.C. ☐C.E. ☐NIT ☐Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Titular	
India	No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número telefónico
tobos@tobos.com.co	571 8123335	571 8123335

2. Datos del apoderado

TOBOS MATEUS, ANDREA	52.223.325	148648
Apellidos y Nombre	Documento de Identificación	T.P. (sólo abogados profesionales)

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Titular	
COLOMBIANA	Carrera 7C No. 138-19 Oficina 901 Bogotá, D.C. Colombia	
Dirección Electrónica	Número de Fax	Número telefónico
andrea.tobos@tobos.com.co	8 123335	8 123335

X Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico: andrea.tobos@tobos.com.co

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a la persona que se identifica en el punto 2 como apoderado para las actuaciones que se relacionan a continuación:

3. Actuaciones en cuestión

Este poder concierne:

X Todas las solicitudes de signos distintivos y de nuevas creaciones; y registros o patentes actuales y futuros del otorgante; inscripción de fusiones, conversiones o divisiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso.

embargos, renovaciones y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones y acciones de cancelación relacionadas con trámites de propiedad industrial, a cuyo efecto la faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra (mi) propiedad industrial; asimismo, se concede a la mencionada mandataria poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, sustituir el presente poder y revocar dichas sustituciones.

X Confiero expresamente al apoderado todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo

X Desistir de la(s) solicitud(es) y de las demás actuaciones

X Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones

☐ El apoderado no está facultado para actuar como representante en los siguientes asuntos

Nota: Si el espacio no es suficiente, por favor relacione las actuaciones siguiendo las instrucciones antes dadas en la hoja anexa

5. Firma	
FIRMA DEL PODERDANTE	FIRMA DEL APODERADO
Suri Venkatachalam	ANDREA TOBOS MATEUS
DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN	T.P. 148648 C.C. 52.223.325
18th FEBRUARY 2013	
FECHA DE FIRMA	

ASSIGNMENT	CESION
RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli; **ARUMUGAM, Nagarajan;** **ANSARI, Mohd Mudabbir ;** **GUDLA, Chandrasekhar ;** **PACHIYAPPAN, Shanmugam ;** **RAMALINGAM, Manivannan;** **GEORGE, Jenson;** **ARUL, George Fernanda;** **BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;** **ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;** **KOTTAMALAI, Ramamoorthy;** **JIDUGU, Pradeep;** **RAO, D, Shivanageshwara** by means of this document assign to **CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.,**	**RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli;** **ARUMUGAM, Nagarajan;** **ANSARI, Mohd Mudabbir ;** **GUDLA, Chandrasekhar ;** **PACHIYAPPAN, Shanmugam ;** **RAMALINGAM, Manivannan;** **GEORGE, Jenson;** **ARUL, George Fernanda;** **BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;** **ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;** **KOTTAMALAI, Ramamoorthy;** **JIDUGU, Pradeep;** **RAO, D, Shivanageshwara** por medio de la presente cedemos a **CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.,**
A company organized under the laws of **India**	Una compañía organizada bajo las leyes de **India**
Domiciled in **No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India**	domiciliada en **No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India**
all rights, title and interest in our invention as described in: **AGONISTS OF GPR40**	todos los derechos, título e interés sobre nuestra invención tal como se describe en: **AGONISTAS DE GPR40**
Given and signed this 18th FEBRUARY, 2013 in BANGALORE, INDIA by: M. K. Jagannath RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli; ARUMUGAM, Nagarajan; ANSARI, Mohd Mudabbir ; GUDLA, Chandrasekhar ;	Dado y firmado hoy 18th FEBRUARY 2013 en BANGALORE por M. K. Jagannath RANGANATH RAO, Jagannath Madanahalli; ARUMUGAM, Nagarajan; ANSARI, Mohd Mudabbir ; GUDLA, Chandrasekhar ;

PACHIYAPPAN, Shanmugam ;

RAMALINGAM, Manivannan;

GEORGE, Jenson;

ARUL, George Fernanda;

BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;

ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;

KOTTAMALAI, Ramamoorthy;

JIDUGU, Pradeep;

RAO, D, Shivanageshwara

PACHIYAPPAN, Shanmugam ;

RAMALINGAM, Manivannan;

GEORGE, Jenson;

ARUL, George Fernanda;

BOMMEGOWDA, Y, Kenchegowda;

ANGUPILLAI, Sathesh Kumar;

KOTTAMALAI, Ramamoorthy;

JIDUGU, Pradeep;

RAO, D, Shivanageshwara

This document does not need legalization. Please send us the original signed by the inventors.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Sathesh Kumar.A, residing at Vellalar Street, Ayyampalayam, Dindigal (Dist). Tamil Nadu-624204, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore – 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on July 1, 2009 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Property assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: Sathesh Kumar.A
Date: 27/07/10

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatachalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28/07/2010

Witnesses

1. Neil Naik

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore
Date: 27/07/2010

2. Neeti Somaiya

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

Schedule

SCHEDULE

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Mohammed Mudabbir Ansari, residing at Behind Saleem Cottage, Aman khan Plats, Akola-444001, Maharashtra, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore - 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on 2nd June, 2008 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Properrty assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: Mohammed Mudabbir Ansari
Date: 27/07/2010

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatachalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28-07-2010

Witnesses

1.

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore
Date: 27/07/2010

2.

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

Schedule

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Jenson George, residing at Thiruthanathil (H), Manjapra Post, Marygiri, Angamaly (via), Ernakulam (Dist), Kerala-683581, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore – 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on 16th January, 2007 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1.. to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Properrty assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Jenson.

Signature of the Assignor
Name: Jenson George
Date: 27.07.2010

On behalf of Assignee

Suri Venkatachalam
Managing Director & CEO

Name:
Designation:
Date: 28-07-2010

Witnesses

1. Neil Naik

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore.
Date: 27-07-2010

2. Neeti Somaiya

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28-07-2010

Schedule

Jenson.

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

Dr. A. Nagarajan, residing at G-13, Kristal Jade, 80/3 Amblipura Village, Bellandur, Outer Ring Road, Bangalore-560034, hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore - 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on 9th February, 2007 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

Nagarajan

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Properrty assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

Dagarajan

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: Dr. A. Nagarajan
Date: 27/07/10

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatasubhalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28/07/10

Witnesses

1.

Name: NEIL NAIK
Address:
Date: 27/07/10

2.

Name: NEETI SOMAIYA
Address:
Date: 28/07/10

Schedule

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

Assignment Deed

THIS Assignment Agreement is made and entered on the day of 26th July, 2010 ("Effective Date")

BY AND BETWEEN

J. Pradeep, residing at D.no.19-15-98,3rd Line, Indira Priyadharshini Colony,Sangadi Gunte, Ponner Main Road,Guntur-522001, Andhra Pradesh hereinafter called "the Assignor", which term shall mean and include his/her successors and legal representatives

And

Connexios Life Sciences Pvt. Ltd. having registered office at No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J. P. Nagar - Phase 3, Bangalore - 560078 hereinafter called the "Assignee", which term shall mean and include its successors, administrators, executors and legal representatives.

Whereas the Assignor is the employee of the Assignee and has developed, generated or created intellectual property during the course of his employment with the Assignee and has agreed to assign such intellectual property to the Assignee under the terms and conditions of the contract of employment ("Employment Contract") entered on July 6, 2009 between the Assignor and the Assignee and the terms and conditions of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

1.1. "Party" shall mean either Assignee or the Assignor and "Parties" shall mean both the Assignee and the Assignor.

1.2. "Intellectual Property" shall mean any invention, discovery, work of authorship, creation, design, improvement and so on capable of being protected or in the process of being protected or protected as patents, trade marks, copyrights, trade secrets or any other type of intellectual property, which is generated, created or developed by the Assignor during the course of employment with the Assignee including but not limited to the invention specifically provided in the Schedule to this agreement.

2. Assignment

2.1. In consideration of the salary paid to the Assignor under the Employment Agreement with the Assignee, the Assignor hereby assigns his/her right, title and interest in the Intellectual Property created, generated or developed by the Assignor during the term of Employment Contract to the Assignee in accordance with the terms and conditions of Employment Contract and this agreement.

2.2. The Assignor hereby agrees with the Assignee that his/her assignment to the Assignee includes, but is not limited to, any and all causes of action, claims, demands or other rights, occasioned from or arising from any and all past and future infringement of any Intellectual Property rights including all rights to recover damages, profits and injunctive relief.

2.3. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she will execute such further documents and give such co-operation and assistance at the expense of the Assignee as Assignee may require:

2.3.1. . to secure the vesting in Assignee of all the rights in the Intellectual Property and in such parties to whom the Assignee may assign its rights in the Intellectual Property;

2.3.2. to defeat any challenge to the validity of and resolve any questions concerning the applications relating to the Intellectual Property; and

2.3.3. to apply for, prosecute and obtain protection of the Intellectual Property in India and any other country.

2.4. The Assignor hereby agrees with the Assignee that he/she shall, at the expense of the Assignee, execute and sign all such instruments, applications and documents and do all such acts and things as may reasonably be required by the Assignee to enable the Assignee or its nominee to enjoy the full benefit of the rights assigned by this agreement.

2.5. The Assignor shall not take any action or refrain from taking any action that may result in loss or invalidation of any Intellectual Property assigned under this agreement without prior written permission of the Assignee.

3. Confidentiality

3.1. The Assignor shall maintain confidentiality of all information relating to the Intellectual Property and shall not make any disclosure of such information before protection is acquired on the Intellectual Property and without prior written permission of the Assignee.

4. Warranty and Indemnity

4.1. The Assignor hereby represents and warrants as follows:

4.1.1 He/She has the legal capacity and unrestricted right to execute this Agreement and to perform all of its obligations;
4.1.2. The execution of this Agreement by him/her and the performance of its obligations will not violate or be in conflict with any fiduciary or other duty, instrument, agreement, document, arrangement or other understanding to which he/she is a party or by which he/she is or may be bound or subject; and
4.1.3. He/She has developed, created or generated the Intellectual Property independently or jointly and has the right to make this assignment.

4.2. The Assignor hereby agrees to defend, hold harmless, and indemnify the Assignee from and against any claim or suit arising from the failure of the Assignor to comply with its warranties and representations as well as its obligations under this agreement.

5. Term

5.1. This agreement shall come into force on the Effective Date and shall be valid until the expiry of the term of Employment Contract. Provided however that Clauses 2, 3 and 4 shall survive the termination of the agreement.

6. Governing Law and Dispute Resolution

6.1. This agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws in force in India and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts at Bangalore.

In Witness thereof, this agreement has been entered into on the Effective Date.

Signatures

Signature of the Assignor
Name: J. Pradeep
Date: 27.07.10

On behalf of Assignee

Name: Suri Venkatachalam
Designation: Managing Director & CEO
Date: 28/07/2010

Witnesses

1. Neil Naik

Name: NEIL NAIK
Address: Bangalore
Date: 27/07/2010

2. Neeti Somaiya

Name: NEETI SOMAIYA
Address: Bangalore
Date: 28/07/2010

Schedule

SCEDULE

Invention Details

Title: Agonist of GPR 40

Brief Description: The invention relates to compounds that have the ability to modulate the activity of GPR40 and are therefore useful in the treatment of GPR40 related disorders. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders related to GPR40 activity.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0017832

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2013 - 14:19:47

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197818902	21/02/2013	500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-37561--0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD ✓
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

DE LOS 7 ARCHIVOS ADJUTOS EN EL CD, SOLO 6 FUERO SUBIDOS AL SISTEMA, YA QUE EL PRIMER DOCUMENTO QUE ES EL PETITORIO, NO FUE POSIBLE INGRESARLO, PUES SE ENCONTRABA EN FORMATO WORD Y EL SISTEMA SOLO PERMITE FORMATO PDF

Yenny Arteaga
25-02-13